



**HAL**  
open science

## Lien Hôpital-ville appliqué au cas du Sacubitril-Valsartan dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque

Mathilde Jau

► **To cite this version:**

Mathilde Jau. Lien Hôpital-ville appliqué au cas du Sacubitril-Valsartan dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01831981

**HAL Id: dumas-01831981**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01831981v1>**

Submitted on 6 Jul 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Lien Hôpital-ville appliqué au cas du Sacubitril-Valsartan  
dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque**

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le Vendredi 29 Juin 2018

PAR

Mlle JAU Mathilde

Née le 12.04.1993 à Marseille (13)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**JURY :**

Président : Professeur Maxime CROZET

Directeur : Docteur Philippe MONGES

Membres : Docteur Édouard LAMY

Docteur Thierry AUGIER

Docteur Jean-Christophe POMMEY

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIQUE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN  
Mme Dominique ARNOUX  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL  
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015



# REMERCIEMENTS

---

- Au Professeur Maxime Crozet,

Pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse, j'en suis honorée. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée.

Pour votre compétence et votre sens de la pédagogie durant ces années d'enseignements.

- A Monsieur Philippe Monges,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon Directeur de thèse.

Pour votre disponibilité, toutes ces heures de discussion que nous avons eues et vos conseils qui sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail.

Merci pour votre écoute, votre aide et votre gentillesse.

- A Monsieur Edouard Lamy,

Pour avoir accepté d'être mon référent universitaire.

Pour votre pédagogie et votre aide tout au long de ces années riches d'enseignements.

- A Monsieur Thierry Augier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Merci pour votre soutien indéfectible, pour toutes nos discussions et vos conseils qui m'ont accompagnée tout au long de mon cursus. Je vous en suis très reconnaissante.

Merci pour votre dévouement pour vos étudiants et votre implication dans nos parcours personnels.

• A Monsieur Jean Christophe POMMEY,

Pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury de thèse.

Merci pour ta patience, ta gentillesse, ta disponibilité et ta pédagogie. J'ai acquis à tes côtés une maturité, une assurance et surtout les compétences nécessaires pour démarrer ma vie professionnelle.

A tous nos après-midis au comptoir côte à côte, nos rires, nos jeux de mots, nos débats. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi.

• A Maman,

Je n'ai pas de mot pour exprimer ma gratitude. Des petites classes à ma thèse c'est grâce à ton soutien et à ton amour que j'ai réussi ce parcours. Tu es notre roc.

Tu as toujours cru en moi et tu as toujours su m'aider à surmonter toutes les épreuves de la vie. Notre complicité est sans limite.

Je te suis tellement reconnaissant et fier de tout ce que tu as accompli pour nous. Merci.

Je te dédie mon travail, à toi, ma maman, mon modèle.

• A Mamie et Papi,

A vous mes piliers. Vous qui m'avez tout donné. Je vous suis tellement reconnaissante de votre amour inconditionnel. Le temps joue contre nous mais votre place dans mon cœur est indétrônable.

Papi, pour ton amour protecteur, ta douceur, et nos souvenirs éternels. Tu me manques à chaque instant.

Mamie, pour ton amour bienveillant, ta disponibilité et notre complicité. Pour tous les moments futurs à venir.

### • A ma sœur, Pauline

Merci pour notre complicité, et tous ces moments partagés. Tu as toujours été d'un soutien infaillible : des années difficiles de concours que nous avons surmontées ensemble, à notre routine de coloc, aux voyages partagés. Des rires, des plaisanteries, des sourires, des défis ponctuent nos quotidiens pour mon plus grand bonheur.

Tu es ma fierté chaque jour.

### • A Papa,

Pour notre complicité retrouvée, et pour ces moments partagés avec Pauline. Merci pour ton soutien tout au long de ce travail.

Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés pour clôturer mes études et démarrer mes nouveaux projets.

A notre avenir soudé et heureux.

### • A ma famille,

**Hubert.** Pour tes encouragements tout au long de mes différents projets. Merci de nous épauler toutes les trois au quotidien.

**Ma tribu. Laura, Romain, Marraine, Super Marraine, Berni, Linda, Loic, Jo.** Que nos festivités ne cessent jamais. Que cette unité persiste de génération en génération. Merci pour notre complicité. Vive le Papyzouk!

**Fausty**, bébé joli d'amour et **Milo**, kiki joli. Pour votre soutien et votre fidélité sans faille.

### • A mes amis,

**Célia.** Ma petite sœur d'adoption. Tes qualités humaines : ta gentillesse, ta bienveillance, et ton altruisme te rendent unique. Toujours un pied à Cannes, mais chaque moment ensemble est rempli de joie. Tu as toujours été une épaule solide, sur qui j'ai pu me reposer, quelques soient les épreuves. Je tiens à te remercier tout particulièrement pour ces six derniers mois de colocation. Tu as été d'un soutien infaillible, d'une aide précieuse avec des remarques justes. Merci pour tout.

**Léa.** Petit soleil qui déborde de bonne humeur. Tu es mon coup de foudre amical. Nos péripéties, nos soirées, j'en veux encore et encore. Un dej par ci, une verre par la, un après midi plage aussi. Toujours partante pour tout. Tu es d'une générosité sans limite, et je te remercie pour tout ce que tu m'as apportée. A cette belle amitié qui n'est qu'à son balbutiement. Petite dédicace à **Maxime**, merci à toi aussi le sang pour toutes ces soirées avec vous.

**Margaux.** Loin des yeux, près du cœur. Quelle déchirure après ton départ dans le grand nord. Tant de soirées fantastiques avec toi, avec des souvenirs (ou pas).. Mais également une réelle confiance et solidarité qui nous ont aidé à surmonter ces années d'étude. Il suffit d'une minute au téléphone pour retrouver notre amitié. Peut importe la distance et le temps nous les vaincront.

**Fleur et Jade.** A notre quatuor infernal. Vous avez laissé un vrai vide ces derniers mois. Hâte de retrouver vos sourires, votre bonne humeur. Hâte nos prochains voyages ensemble, des fous rires, des galères, des soirées arrosées. Hâte de prouver que nous surmonterons la distance.

**Tessa.** Notre petite princesse, mon unique blondinette. Mais surtout une très belle découverte. J'apprécie beaucoup nos moments ensemble : ton petit grain de folie avec un verre de trop, et nos discussion jusqu'au bout de la nuit en tête à tête.

Groupe officine : **Théo, Jérémie, Anne Sophie, Margaux, Arnaud, Valentin.** Merci pour votre accueil cette année, pour ces bons moments partagés. Que les repas officines perdurent encore longtemps !!

Et tous les autres, merci pour ces beaux moments : **Clara, Elise, Clarisse, Michel, Ella, Estelle, Joséphine, Mouhad, Adrien, Clothilde, Alexandra...**

A ceux que j'oublie, j'espère qu'ils me le pardonneront.

• A Mr et Mme Artinian,

Merci de m'avoir accueilli dans votre équipe l'année dernière, de m'avoir permise de travailler dans ce cadre dynamique et formateur. Merci pour votre gentillesse et de m'avoir tant appris.

Après une année de travail à vos côtés, « la petite » a bien grandi !

• A l'équipe de la Pharmacie Baille,

**Louis.** A tous ces après midis à bosser ensemble et nos 20h ! Merci ton soutien au comptoir. Et surtout à cette nouvelle belle amitié. Hâte de vous revoir avec Karine lors de vos retours dans le sud !

**Tony, Alexandra, Christine, Cathy, Marina, Marisol, Julien, Jean-Luc, Adrien**

Cela a été un plaisir de travailler à vos côtés. Vous m'avez tous beaucoup apporté. Merci pour notre complicité.

*« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS  
AUTEURS »*

## ABREVIATIONS

- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
- ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
- CEESP : Commission d'Evaluation Economique et de la santé publique
- CEPS : Comité économique des produits de santé
- ECA : Enzyme de conversion de l'angiotensine
- ECG : électrocardiogramme
- EMA : Agence Européenne du médicament
- ESC : Société Européenne de Cardiologie
- FE : fraction d'éjection
- FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
- GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
- IC : Insuffisance cardiaque
- K<sup>+</sup> : potassium
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- INVS : Institut de Veille Sanitaire
- mV : millivolt
- Na<sup>+</sup> ; sodium
- O<sub>2</sub> : Oxygène
- OAP : Œdème aigu du poumon
- PUI : Pharmacie à usage intérieur
- SNA : Système nerveux autonome

- SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone
- VES : Volume d'éjection systolique
- VTD : Volume télédiastolique
- VTS : Volume télésystolique



# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE.....</b>	<b>23</b>
<b>I. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE .....</b>	<b>24</b>
A. Rappels anatomiques .....	24
1. Situation.....	24
2. Structure et découpe histologique.....	24
3. Atrium et ventricules.....	24
4. La cellule cardiaque.....	25
5. Régulation neuro-hormonale.....	27
5.1 Le système nerveux autonome (SNA).....	27
5.2 Le système Rénine – Angiotensine – Aldostérone (SRAA) .....	28
5.3 Les peptides natriurétiques.....	30
6. Le système coronarien .....	31
B. Activité électrique cardiaque .....	31
1. Potentiel d'action cardiaque.....	31
2. Les canaux ioniques.....	32
3. Cycle cardiaque .....	33
3.1 La diastole ventriculaire .....	33
3.2 La systole ventriculaire .....	34
3.3 Repolarisation et début de diastole ventriculaire .....	34
3.4 Volumes et fraction d'éjection.....	36
<b>II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE.....</b>	<b>37</b>
A. Définition .....	37
B. Epidémiologie (3)(4)(5)(8) .....	38
1. Prévalence .....	38
2. Incidence .....	38
3. Hospitalisation et pronostic.....	38
C. Physiopathologie .....	39
1. Deux formes d'insuffisance cardiaque .....	39
2. Evolution .....	39
2.1 Phase compensée.....	40
2.2 Phase décompensée.....	40
3. Classification.....	41

3.1	IC gauche, droite ou globale .....	41
3.2	L'IC aigue ou chronique.....	42
3.3	Classification par la New York Heart Association (NYHA) .....	43
3.4	Classification anatomique .....	43
4.	Etiologies.....	44
4.1	Etiologies de l'IC gauche .....	44
4.2	Etiologies de l'IC droite .....	44
5.	Diagnostic .....	45
5.1	Signes cliniques.....	45
5.2	Examens paracliniques.....	46
5.3	Examens biologiques.....	47
<b>III.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....</b>	<b>48</b>
A.	Objectifs de cette prise en charge.....	48
B.	Information et éducation thérapeutique du patient .....	48
C.	Traitement non pharmacologique : mesures hygiéno-diététiques.....	49
1.	Prescrire les habitudes alimentaires et un mode de vie adaptés à sa pathologie .....	49
2.	Prescrire une activité physique adaptée.....	49
3.	Prévention générale .....	49
D.	Traitement non pharmacologique : dispositifs implantables et chirurgie (2) .....	49
E.	Traitement pharmacologique de première intention.....	51
1.	Présentation des différentes classes médicamenteuses(43)(44)(45).....	51
1.1	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion .....	51
1.2	Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II.....	52
1.3	Diurétiques .....	53
1.4	Les beta-bloquants (β-bloquants) .....	54
F.	Traitements non recommandés (54) .....	56
1.	Médicaments à visée cardiovasculaire.....	56
2.	Autres médicaments .....	56
G.	Stratégie thérapeutique de l'IC systolique (à fraction d'éjection réduite) selon la HAS en 2014.....	56
H.	Sacubitril - Valsartan (ENTRESTO®) : Nouvelle alternative pour les traitements de seconde intention .....	60
1.	Forme et présentation de la spécialité ENTRESTO® (59)(60)(61).....	60
2.	Mécanisme d'action .....	61
3.	Pharmacocinétique .....	62
3.1	Absorption .....	62
3.2	Distribution .....	62
3.3	Métabolisme.....	62
3.4	Elimination .....	63

4. Posologie et mode d'administration (59)(60)(61).....	63
5. Effets Indésirables.....	64
6. Contre Indication (CI), Interactions et précautions d'emploi.....	65
7. Fertilité / Grossesse / Allaitement.....	66
7.1 Fertilité.....	66
7.2 Grossesse.....	66
7.3 Allaitement.....	66
8. Etude PARADIGM-HF (64)(65).....	66
8.1 Méthodologie (64).....	66
8.2 Inclusion des patients (64).....	69
8.3 Résultats de l'étude.....	71
8.4 Tolérance.....	72
8.5 Conclusion.....	72
I. Stratégie thérapeutique de l'IC systolique selon la Société Européenne de Cardiologie (2016) (70).....	73
J. Où se trouve l'Entresto® dans le circuit du médicament en France ?.....	74
A. De l'ATU à l'AMM.....	74
B. Délivrance d'Entresto dans le cadre de l'Article 48.....	76
C. Modalités de prescription.....	76
D. Modalités de délivrance.....	76
<b>IV. ENTRESTO® : EVOLUTION OU REVOLUTION ? .....</b>	<b>77</b>
<b>PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS .....</b>	<b>78</b>
<b>I. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>79</b>
<b>II. PREMIERE PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DES PRESCRIPTIONS D'ENTRESTO® A LA RETROCESSION DE L'HOPITAL DE LA CONCEPTION .....</b>	<b>79</b>
A. Matériels et méthodes.....	79
B. Résultats.....	80
1. Données démographiques.....	80
2. Etudes des différents schémas de prescription.....	81
2.1 Perdus de vue : Patients ayant bénéficié d'une seule délivrance.....	82
2.2 Deuxième groupe : Patients ayant bénéficié d'un dosage stable à 24mg/26mg ou 49mg/51mg sur plusieurs mois.....	83
2.3 Troisième groupe : Patients pour lesquels le clinicien a dû adapter la posologie au cours du temps.....	85
2.4 Quatrième groupe : Patients où la stratégie de prise en charge correspond aux recommandations préconisées par l'AMM.....	86
2.5 Cinquième groupe : Autres schémas de prescription hors AMM.....	89

<b>III. DEUXIEME PARTIE : ENQUETE SUR L'ENTRESTO® AUPRES DES RETROCESSIONS DE LA REGION PACA.....</b>	<b>90</b>
A. Matériels et Méthodes.....	90
B. Résultats.....	90
<b>IV. TROISIEME PARTIE : MISE EN PLACE DU LIEN HOPITAL-VILLE : ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ET DES OFFICINAUX.....</b>	<b>94</b>
A. Dispositif mis en place à l'hôpital de la Conception pour la sortie de rétrocession de l'Entresto® .....	94
B. Projet de redéploiement des activités de rétrocession dans le cadre du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT 13), cas de l'accessibilité à Entresto®.....	95
<b>V. DISCUSSION .....</b>	<b>99</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>103</b>
<b>ANNEXES ET BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>105</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Anatomie cardiaque, Pharmacologie clinique et thérapeutique Jean CALOP .....	25
Figure 2 : Raccourcissement du sarcomère, Biologie Cellulaire Pierre CAU .....	26
Figure 3 : Contraction musculaire , Biologie Cellulaire Pierre CAU.....	27
Figure 4 : Facteurs influençant la sécrétion de rénine.....	29
Figure 5 : SRAA, Faculté Pharmacie Marseille.....	30
Figure 6 : Système de conduction du cœur Pharmacie clinique et thérapeutique, Jean CALOP .....	32
Figure 7 : Mouvements ioniques du potentiel d'action, Pharmacie clinique et thérapeutique Jean CALOP .....	33
Figure 8 : Cycle cardiaque, Pharmacie clinique et thérapeutique Jean Calop.....	35
Figure 9 : Présentation des symptômes et complications associées à l'insuffisance cardiaque.....	42
Figure 10 : Etiologies de l'insuffisance cardiaque, Pharmacie clinique et thérapeutique , Jean CALOP .....	45
Figure 11 : Résultats des dosages en BNP et NT pro-BNP .....	47
Figure 12 : Evaluation de l'IC en fonction du dosage des peptides natriurétiques .....	47
Figure 13 : Diagramme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique d'après le Vidal Recco.....	58
Figure 14 : Diagramme de prise en charge de l'IC d'après la HAS.....	59
Figure 15 : Prise en charge thérapeutique selon le stade fonctionnel NYHA de l'IC systolique, d'après la HAS .....	60
Figure 16 : Présentation des différentes formes de la spécialité Entresto(R) .....	61
Figure 17 : Mécanisme d'action du Sacubitril/Valsartan (Société Française de Cardiologie).....	62
Figure 18 : Schéma de posologie recommandée pour la prise en charge par Sacubitril/Valsartan, Laboratoire Novartis .....	64
Figure 19 : Déroulement de PARADIGM-HF, Laboratoire Novartis .....	68
Figure 20 : Evolution de l'étude PARADIGM-HF, Laboratoire Novartis.....	68
Figure 21 : Tableau présentant les caractéristiques des patients à l'inclusion.....	70
Figure 22 : Comparaison des résultats des deux groupes (LC696 VS Enalapril).....	71
Figure 23 : Comparaison des évènements indésirables au cours du traitement, Laboratoire Novartis.....	72
Figure 24 : Algorithme de prise en charge de l'IC avec FEVG < 35% d'après la ESC.....	73
Figure 25 : Répartition de la population en fonction de l'âge.....	80
Figure 26 : Répartition en fonction des prescripteurs.....	81
Figure 27 : Répartition des patients ayant bénéficié d'une seule délivrance en fonction de leur origine géographique .....	82
Figure 28 : Répartition des dosages de Sacubitril/Valsartan parmi les délivrances uniques.....	83
Figure 29 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu uniquement Sacubitril/Valsartan au dosage 24mg/26mg.....	84

<b>Figure 30 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu uniquement</b>	
<b>Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg .....</b>	<b>85</b>
<b>Figure 31 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu Sacubitril / Valsartan</b>	
<b>24mg/26mg puis Sacubitril / Valsartan 49mg/51mg.....</b>	<b>87</b>
<b>Figure 32 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu Sacubitril / Valsartan</b>	
<b>49mg/51mg puis Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg.....</b>	<b>88</b>
<b>Figure 33 : Durée moyenne sous chaque dosage pour cette cohorte de patient.....</b>	<b>89</b>
<b>Figure 34 : Carte présentant les différentes PUI qui dispensent Entresto(r) au niveau PACA.....</b>	<b>91</b>
<b>Figure 35 : Répartition du nombre de patients .....</b>	<b>91</b>
<b>Figure 36 : Répartition des heures d'ouverture des PUI en PACA.....</b>	<b>92</b>
<b>Figure 37 : Répartition des prescripteurs initiaux d'Entresto .....</b>	<b>92</b>
<b>Figure 38 : Treize établissements publics du 13 s'unissent.....</b>	<b>95</b>
<b>Figure 39 : Schéma résumant le GHT 13 .....</b>	<b>98</b>

# INTRODUCTION

---

L'insuffisance cardiaque est un syndrome clinique qui résulte de l'incapacité de la pompe cardiaque, dans des conditions normales, à assurer un débit nécessaire aux besoins de l'organisme. Cela entraîne une diminution de la perfusion périphérique et une surcharge volumique systémique et pulmonaire par des mécanismes neuro-hormonaux compensateurs complexes.

Cette pathologie chronique qui touche une large partie de la population a un pronostic sombre. L'insuffisance cardiaque est la première cause d'hospitalisation en France. On estime en France 600 000 patients souffrants d'insuffisance cardiaque avec une incidence de 100 000 nouveaux patients par an. Cette pathologie chronique a un fort impact dans la vie quotidienne des patients à cause de symptômes invalidants comme l'essoufflement.

La prise en charge de cette pathologie n'a pas connu de grandes évolutions au cours de la dernière décennie. En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque à dysfonction systolique, les recommandations mettent en évidence une succession de traitements comportant des diurétiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, des  $\beta$  bloquants, des antagonistes des récepteurs de l'aldostérone et des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Une bonne observance et un suivi régulier des patients permettent une amélioration de la qualité de vie et une diminution du risque de ré-hospitalisation.

Dans ce cadre, une nouvelle classe thérapeutique est arrivée sur le marché : l'association d'un inhibiteur de l'angiotensine (le valsartan) et un inhibiteur de l'enzyme : la néprilysine (le sacubitril).

Nous rappellerons dans une première partie, les notions de physiopathologie de l'insuffisance cardiaque. Nous aborderons les différentes formes cliniques, leurs étiologies et les examens permettant le diagnostic. Nous détaillerons la prise en charge thérapeutique globale d'un patient présentant une insuffisance cardiaque ainsi que la place du Sacubitril/Valsartan dans les recommandations officielles.

Dans une deuxième partie, nous aborderons le travail effectué dans le contexte de la dispensation d'Entresto® par les PUI hospitalières : avec tout d'abord un bilan sur deux années de rétrocession au sein du service de la Conception, puis une enquête réalisée au niveau régional pour mieux comprendre l'organisation de la dispensation de cette nouvelle molécule et enfin le travail effectué en prévision de la dispensation par les pharmacies de ville d'Entresto® pour faciliter le relais entre l'hôpital et la ville.

# **PARTIE 1 : ETAT DES LIEUX DE L'INSUFFISANCE CARDIAQUE**

---



# I. PHYSIOLOGIE CARDIAQUE

## A. Rappels anatomiques

### 1. Situation

Le cœur est situé dans le médiastin antérieur. Il se loge entre les deux poumons, sur la coupole diaphragmatique gauche, en arrière du sternum et du grill costal antérieur et en avant du médiastin postérieur.

Le cœur est un muscle creux dont la taille est comparable à celle d'un poing fermé. Il a la forme d'une pyramide triangulaire renversée. La base du cœur est la partie la plus large, elle se trouve en arrière du sternum. La pointe, appelée apex, s'écarte vers la gauche de la ligne médiane. Les trois faces sont antérieure, inférieure et latérale gauche.

### 2. Structure et découpe histologique

La paroi du cœur est formée de trois tuniques. De la périphérie vers la plus profonde :

- Le péricarde est un sac séreux et fibreux qui entoure le cœur et le protège. Il est divisé en deux parties : péricarde viscéral et péricarde pariétal. Entre ces deux feuillets se trouve la cavité péricardique.
- Le myocarde est un puissant muscle cardiaque. Il forme la couche la plus épaisse. Il est constitué de cellules musculaires striées appelées cardiomyocytes et de tissus fibreux.
- L'endocarde est la couche interne lisse qui tapisse les cavités cardiaques. Il est composé de fibres élastiques.

### 3. Atrium et ventricules

Le muscle cardiaque est divisé en deux parties distinctes : le cœur droit et le cœur gauche qui sont eux-mêmes chacun composés d'un atrium (ou oreillette) et d'un ventricule. L'oreillette droite et le ventricule droit communiquent par l'orifice tricuspide alors que l'oreillette gauche et le ventricule gauche communiquent par l'orifice mitral. Il convient de distinguer deux sillons :

- Le sillon auriculo-ventriculaire qui sépare le massif auriculaire en arrière et les ventricules antéro-inférieurs.

- Le sillon inter-ventriculaire qui correspond au plan de séparation entre le cœur droit et le cœur gauche.

Ces deux pompes ont une activité permanente et synchrone. Chacune alimente, par l'intermédiaire de valves, un circuit individualisable. L'oreillette droite reçoit, par les veines caves inférieures et supérieures, le sang veineux (désaturé en O<sub>2</sub>) qui revient des organes. Le ventricule droit propulse le sang via l'orifice pulmonaire dans l'artère pulmonaire. L'oreillette gauche reçoit quatre veines pulmonaires qui amènent le sang rechargé en oxygène des poumons vers l'oreillette gauche. Enfin, le ventricule gauche se vide via l'orifice aortique dans l'aorte et permet l'oxygénation de nos tissus.

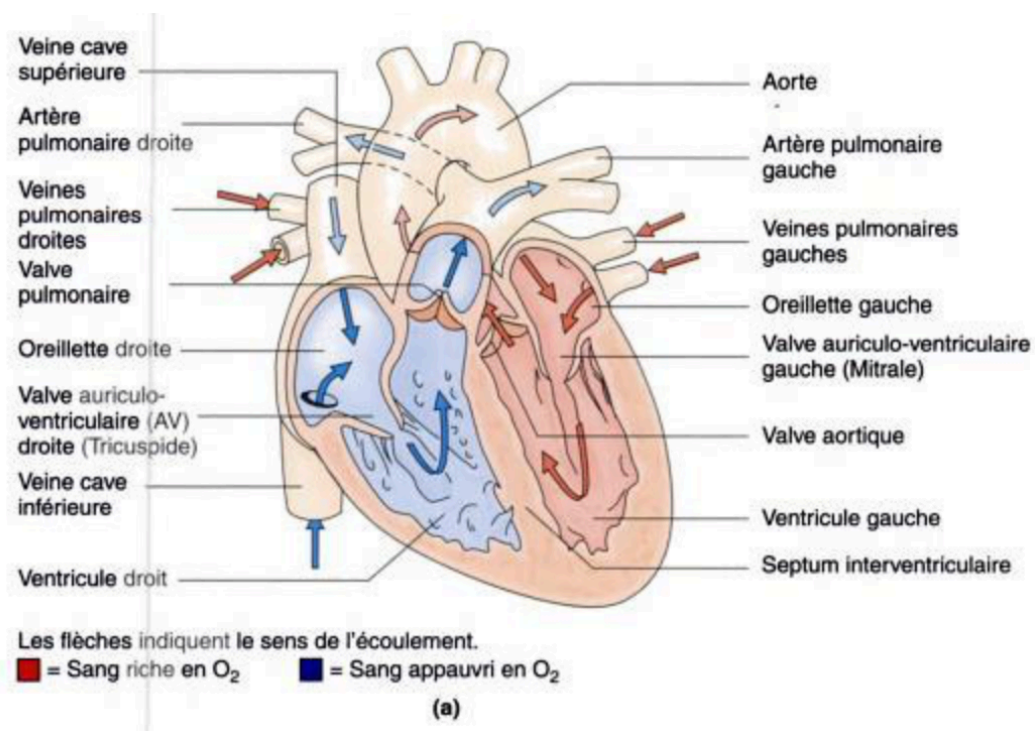


Figure 1 : Anatomie cardiaque, Pharmacologie clinique et thérapeutique Jean CALOP

#### 4. La cellule cardiaque

La cellule cardiaque est appelée myocyte. Elle a un fonctionnement proche de celui de la cellule musculaire squelettique. Sa membrane est extensible grâce aux protéines contractiles. Un nombre important de mitochondries présentes dans les cellules cardiaques permettent de répondre aux besoins énergétiques de ces cellules.

Le sarcomère est l'unité contractile des cellules musculaires squelettiques et cardiaques. Les sarcomères se juxtaposent ce qui explique la striation périodique de ces cellules. Le sarcomère résulte de l'assemblage hautement organisé d'actine, myosine et de plusieurs protéines associées.

La contraction du sarcomère résulte du glissement des microfilaments d'actine par rapport au filament bipolaire de myosine. Cette contraction est permise grâce à une augmentation brutale en calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) : c'est le facteur déclenchant. Ce calcium est stocké dans les citernes du réticulum endoplasmique de la fibre musculaire, appelé réticulum sarcoplasmique.

L'arrivée de calcium permet de libérer l'actine qui est engagée dans une liaison avec les protéines accessoires : tropomyosine et troponine. Cela permet la fixation des têtes de myosine à la surface des microfilaments d'actine. La tête de myosine effectue un mouvement balancier ce qui permet sa fixation aux molécules d'actine successives puis leur détachement.

(1)

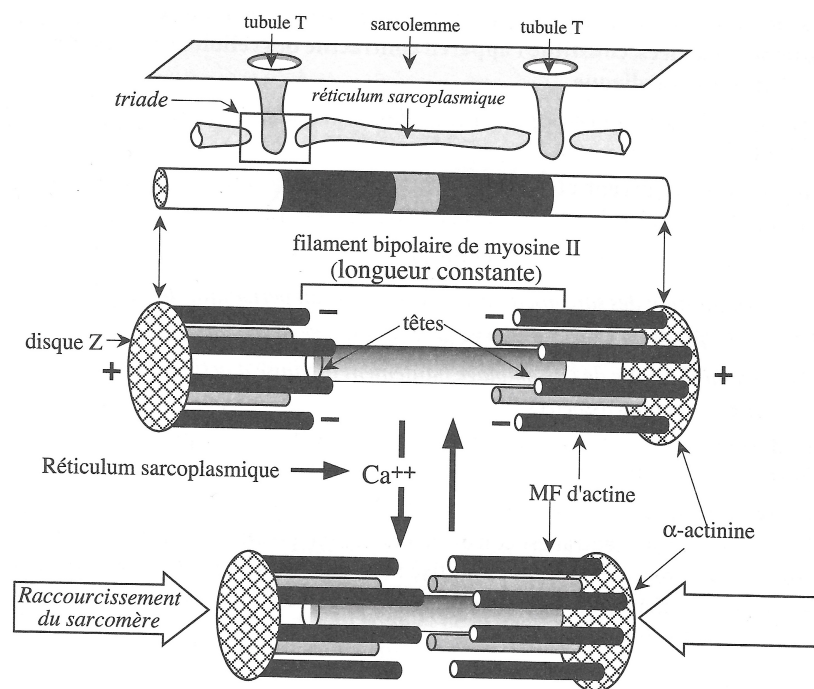


Figure 2 : Raccourcissement du sarcomère, Biologie Cellulaire Pierre CAU

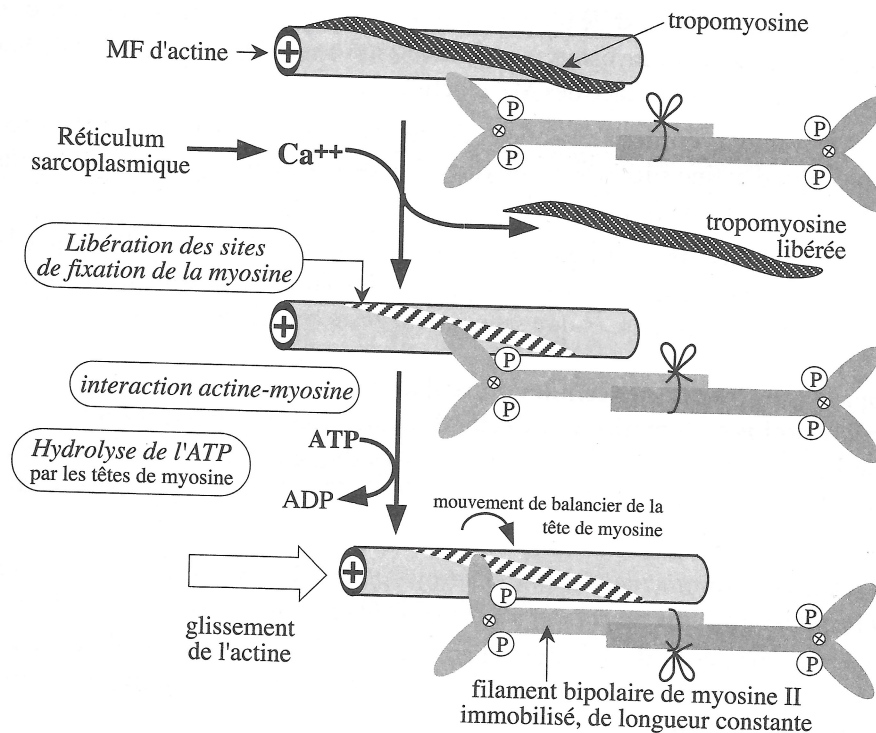


Figure 3 : Contraction musculaire , Biologie Cellulaire Pierre CAU

## 5. Régulation neuro-hormonale

### 5.1 Le système nerveux autonome (SNA)

Le système nerveux ortho et para sympathique innerve et régule l'activité cardiaque.

- Les fibres parasympathiques forment le nerf vague. Les fibres pré-ganglionnaires situées dans le nerf vague se rendent au ganglion parasympathique du cœur où elles font synapse avec les fibres parasympathiques post-ganglionnaires qui libèrent l'acétylcholine. Le nerf parasympathique est qualifié de cardio-modérateur :
  - Chronotrope négatif : bradycardie
  - Inotrope négatif : diminution de la contractilité myocardique
  - Dromotrope négatif : diminution de la conduction cardiaque
  - Bathmotrope négatif : diminution de l'excitabilité du myocarde

- Les fibres sympathiques forment le nerf cardiaque. Les fibres orthosympathiques pré-ganglionnaires se rendent dans le ganglion sympathique à proximité de la moelle épinière où elles font synapse avec les fibres sympathiques post-ganglionnaires qui libèrent la noradrénaline. Le nerf orthosympathique est qualifié de cardio-accélérateur.
  - Chronotrope positif : tachycardie
  - Inotrope positif : augmentation de la contractilité
  - Dromotrope positif : accentuation de la conduction cardiaque
  - Bathmotrope positif : augmentation de l'excitabilité du myocarde

### *5.2 Le système Rénine – Angiotensine – Aldostérone (SRAA)*

Le siège du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) est situé dans le rein et joue un rôle fondamental dans le fonctionnement cardiovasculaire. Le SRAA est constitué d'une cascade de réactions enzymatiques :

1. **L'angiotensinogène**, majoritairement synthétisé par le foie, est clivé en **angiotensine I** par une enzyme clé : la **rénine**. Celle-ci est synthétisée par les cellules juxta-glomérulaires du rein.
  2. L'angiotensine I, inactive, est clivée en **angiotensine II** par une seconde enzyme : **l'enzyme de conversion de l'angiotensine** (ECA). Cette ECA est synthétisée par les cellules endothéliales pulmonaires.
  3. L'angiotensine II est par la suite protéolysée, ce qui permet la libération d'autres fragments comme l'angiotensine III, IV (...).
- L'angiotensine II va permettre la stimulation de l'aldostérone au niveau corticosurrénal.

Dans un premier temps, la sécrétion de rénine est activée :

- Lors de la détection par les barorécepteurs de la diminution de la pression dans l'artériole afférente
- Lors de la détection par les barorécepteurs carotidiens et aortiques d'une baisse de la pression artérielle
- Lors de la diminution de la pression de perfusion au niveau rénal : cela entraîne une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc une diminution du taux de Na<sup>+</sup> au niveau du tube distal.

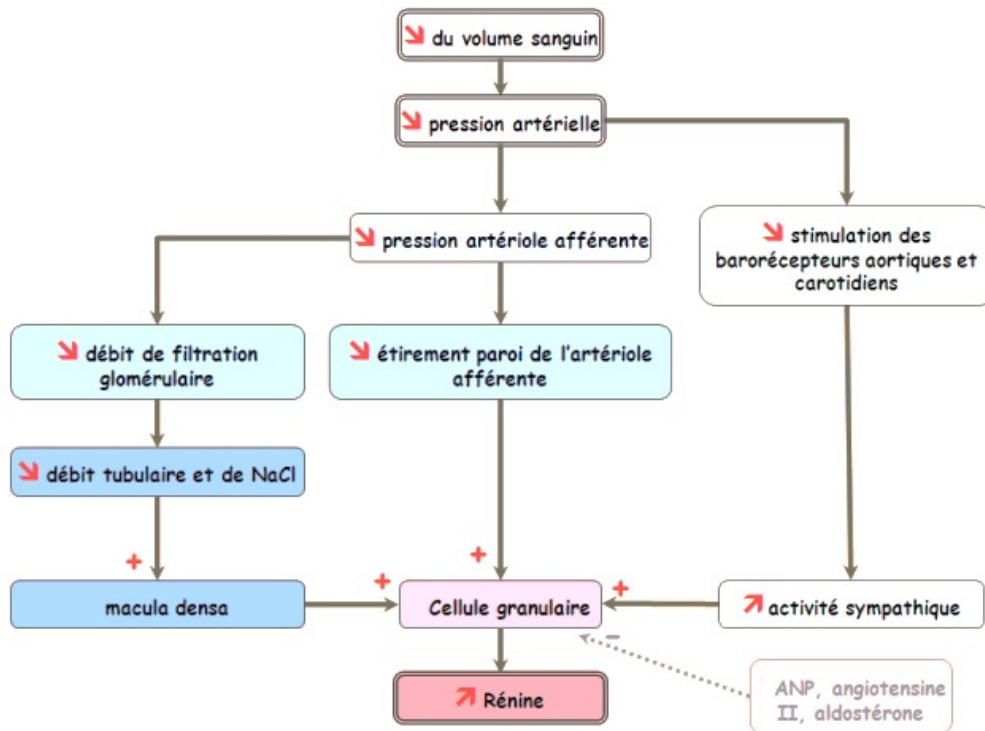


Figure 4 : Facteurs influençant la sécrétion de la rénine

Dans un second temps, l'angiotensine II se fixe sur les récepteurs métabotropiques AT1 et AT2. Le récepteur AT1, majoritaire chez le sujet adulte, permet :

- **Effet vasoconstricteur** en augmentant les résistances périphériques afin d'augmenter la pression artérielle. Au niveau rénal, la vasoconstriction apparaît majoritairement au niveau de l'artériole efférente du glomérule ce qui permet d'augmenter la pression glomérulaire et le débit sanguin rénal.
- **Stimulation de la sécrétion d'aldostérone au niveau de la corticosurrénale ce qui entraîne une rétention hydrosodée :** augmentation de la réabsorption du sodium au niveau du tube proximal et du tube collecteur. La diminution de l'excrétion de l'eau et du Na<sup>+</sup> permet de contrôler la volémie.
- Stimulation au niveau central de la sécrétion de la noradrénaline.
- Stimulation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique

## Systeme rénine-angiotensine-aldostérone

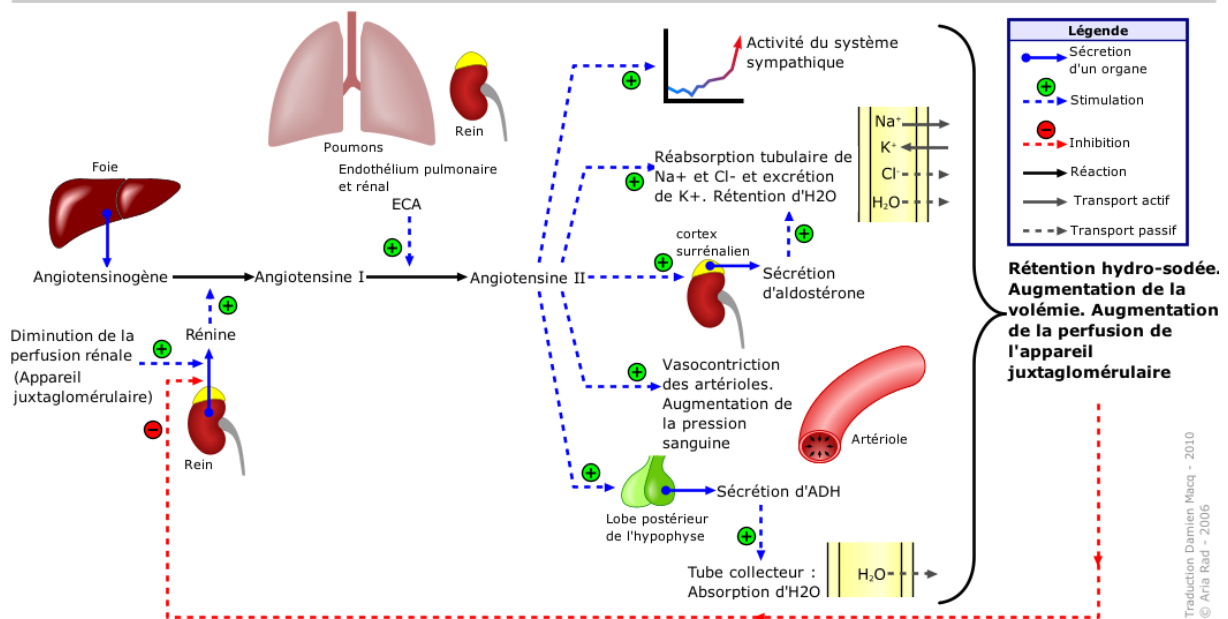
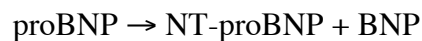


Figure 5 : SRAA, Faculté Pharmacie Marseille

### 5.3 Les peptides natriurétiques

Il existe trois types de peptides natriurétiques : ANP, BNP et CNP. Ces peptides sont synthétisés en réponse à une augmentation des pressions lors du remplissage de ventricule. Contrairement au CNP qui est synthétisé au niveau cérébral et dans l'endothélium vasculaire ; l'ANP et le BNP sont spécifiques du cœur. L'ANP est produit au niveau de l'oreillette et le BNP au niveau des ventricules. Le BNP est un marqueur prédominant dans les pathologies cardiaques, notamment l'insuffisance cardiaque.

Le BNP apparaît après une succession de réactions :



Le BNP a plusieurs sites d'action :

- Antagoniste du SRAA : il est donc vasodilatateur en diminuant les résistances vasculaires périphériques et la pression artérielle
- Bloque la libération d'adrénaline par le système sympathique
- Bloque l'hypertrophie ventriculaire et la prolifération des fibroblastes.

## 6. Le système coronarien

Pour répondre aux besoins de son propre métabolisme, l'apport sanguin du cœur s'effectue par les artères coronariennes. Le système coronaire est très ramifié. On retrouve deux artères coronaires principales : la gauche et la droite. Elles naissent de l'aorte thoracique ascendante.

- La coronaire gauche se divise en deux : artère interventriculaire antérieure qui irrigue la paroi antérieure du ventricule gauche et une grande partie du septum interventriculaire, ainsi que l'artère circonflexe qui vascularise la paroi postéro-latérale du ventricule gauche
- La coronaire droite est plus petite. Elle se divise en interventriculaire postérieure et rétroventriculaire gauche pour vasculariser le ventricule droit, la partie inférieure du ventricule gauche et l'essentiel du tissu nodal.

## B. Activité électrique cardiaque

### 1. Potentiel d'action cardiaque

Au repos, les cellules myocardiques sont polarisées. Pour une cellule ventriculaire, une différence de potentiel entre la zone extracellulaire et intracellulaire de  $-90$  mV est enregistrée. Il s'agit du potentiel de repos transmembranaire.

Lorsque la cellule cardiaque est stimulée, un potentiel d'action apparaît et entraîne des variations de potentiel transmembranaire dans le temps. Ces variations entraînent des mouvements ioniques à travers les membranes et sont à l'origine de la contraction.

Le tissu nodal est composé de cellules dont le potentiel d'action de membrane est instable. Au delà d'une certaine valeur, il déclenche un potentiel d'action. Ce tissu nodal a ainsi une activité électrique répétitive et permet l'automatisme cardiaque. Ainsi physiologiquement ce sont les cellules du nœud sinusal qui commandent le rythme cardiaque appelé rythme sinusal. Ce rythme est adapté en fonction des besoins de l'organisme et subit une régulation neuro-hormonale. Le rythme naît dans le nœud sinusal qui active le myocarde auriculaire, il passe par le nœud auriculo-ventriculaire puis le tronc du faisceau de His. Cette activité électrique traverse ensuite les branches droite et gauche du faisceau de His, puis les cellules de Purkinje et termine par le myocarde ventriculaire.



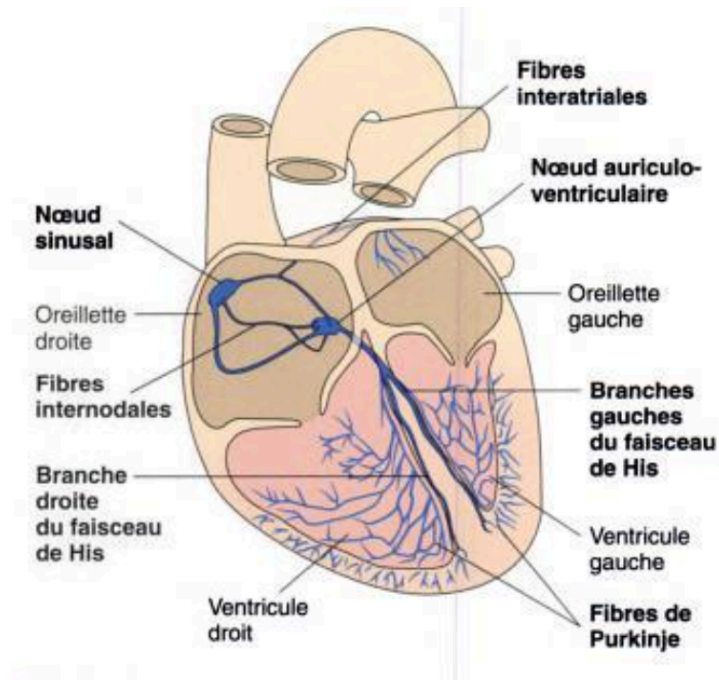


Figure 6 : Système de conduction du cœur *Pharmacie clinique et thérapeutique, Jean CALOP*

## 2. Les canaux ioniques

Le potentiel de repos est dû à la répartition inégale des ions de part et d'autre de la membrane plasmique appelé gradient de concentration. Le long de la membrane cellulaire se trouvent des canaux ioniques. L'ouverture et la fermeture de ces canaux dépendent des potentiels d'action.

Au repos, l'intérieur de la cellule est polarisé négativement. Le potentiel de repos est de -90 mV. Lors d'un potentiel d'action, la polarité de la cellule s'inverse et plusieurs mouvements d'ions s'observent :

- Phase 0 : ouverture du canal ionique sodique avec entrée des ions  $\text{Na}^+$  = Dépolarisation
- Phase 1 : fermeture des canaux sodiques et ouverture des canaux potassiques ce qui entraîne la sortie des ions  $\text{K}^+$  de la cellule = Repolarisation
- Phase 2 : Le  $\text{K}^+$  sort toujours de la cellule, ouverture des canaux calciques : entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule = Dépolarisation  
 ↳ Equilibre de la polarité, cela correspond à un plateau = Contraction du cœur
- Phase 3 : Le  $\text{K}^+$  sort toujours de la cellule, fermeture du canal calcique = Repolarisation

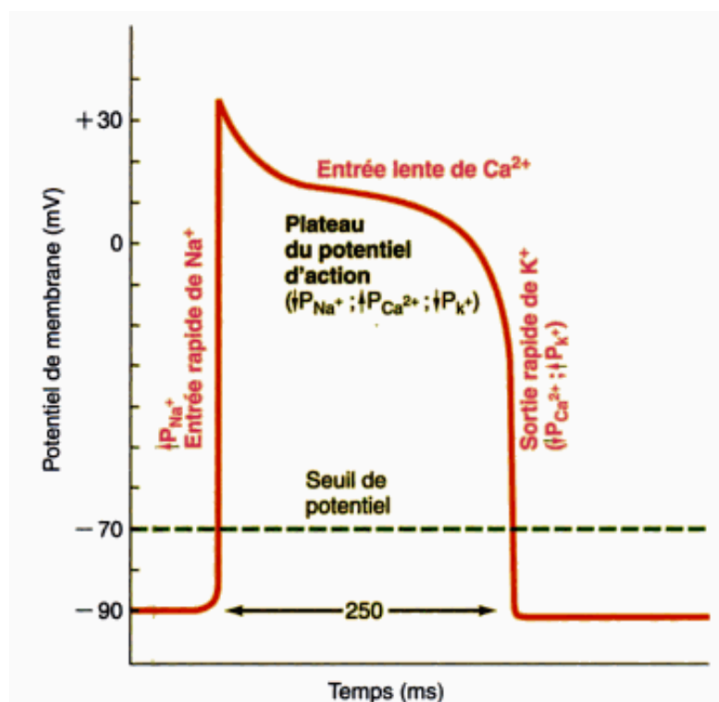


Figure 7 : Mouvements ioniques du potentiel d'action, Pharmacie clinique et thérapeutique Jean CALOP

### 3. Cycle cardiaque

L'activité électrique décrite précédemment entraîne une activité mécanique : une contraction suivie d'une relaxation. Un cycle cardiaque est un enchaînement de systole (contraction et vidange) et de diastole (relâchement et remplissage).

#### 3.1 La diastole ventriculaire

Lors de la diastole ventriculaire, l'oreillette est encore en diastole. Ce moment correspond à l'espace TP sur l'électrocardiogramme (ECG) : fin de repolarisation du ventricule et dépolarisation suivante de l'oreillette. La pression dans l'oreillette est plus importante que dans le ventricule permettant ainsi à la valve auriculo-ventriculaire de rester ouverte. Le sang passe donc de l'oreillette vers le ventricule.

Vers la fin de la diastole, les oreillettes se dépolarisent (apparition de l'onde P) et se contractent. La pression intra-auriculaire augmente et éjecte le volume de sang restant dans l'oreillette vers le ventricule. Le volume total du ventricule est appelé le volume télédiastolique (VTD = environ 135 ml).

### *3.2 La systole ventriculaire*

Sur un ECG le début de la systole ventriculaire correspond au sommet du complexe QRS.

La contraction des deux ventricules est synchronisée. Juste après le complexe QRS, la pression intraventriculaire augmente très rapidement : elle devient supérieure à celle des oreillettes et entraîne la fermeture des valves auriculo-ventriculaires. Cette fois la cavité est close : le sang ne peut ni entrer, ni sortir. Cette phase très courte où les deux valves sont fermées correspond à la contraction isovolumétrique. La pression continue de monter et dépasse ainsi celle de l'aorte. Ainsi la valve aortique s'ouvre et le sang est éjecté. Le volume de sang éjecté est appelé volume d'éjection systolique (environ 80ml).

Néanmoins, le ventricule ne se vide pas intégralement. Le volume de sang restant à la fin de l'éjection est le volume télésystolique (VTS = environ 65 ml).

### *3.3 Repolarisation et début de diastole ventriculaire*

La repolarisation des ventricules à la fin de la systole correspond à l'onde T. Lorsque le ventricule se relâche, la pression diminue dans le ventricule plus rapidement que dans l'aorte. Cela entraîne la fermeture de la valve aortique. Il ne peut y avoir à ce moment là, ni entrée, ni sortie de sang du ventricule. Cette période est appelée relaxation isovolumétrique ventriculaire.

Puis la pression des ventricules tombe en dessous de celle des oreillettes ce qui entraîne l'ouverture de la valve auriculo-ventriculaire.

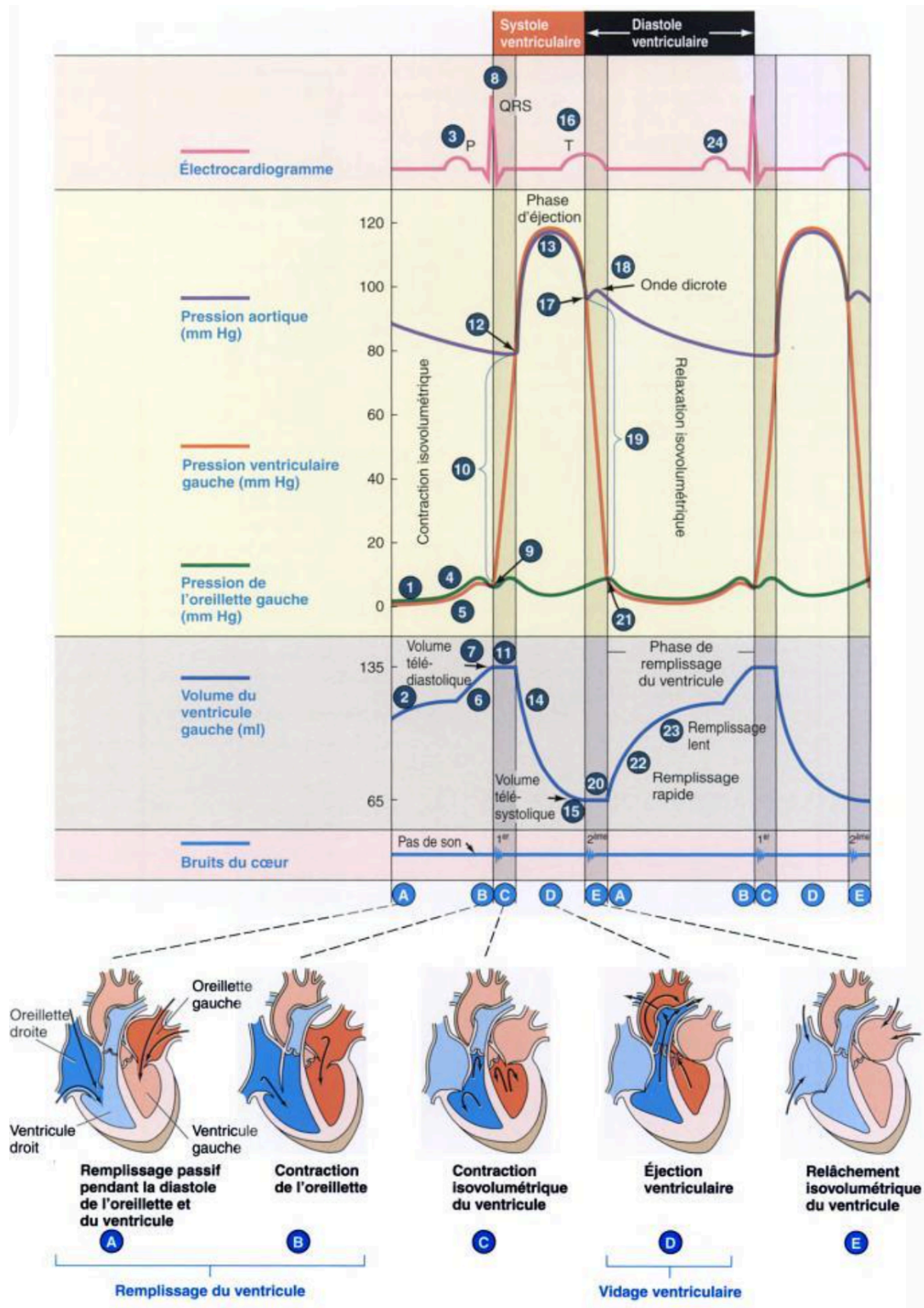


Figure 8 : Cycle cardiaque, Pharmacie clinique et thérapeutique, Jean CALOP

### 3.4 Volumes et fraction d'éjection

- Le volume télédiastolique (VTD) correspond au volume de sang présent dans le ventricule à la fin de la diastole
- Le volume télésystolique (VTS) correspond au volume de sang présent dans le ventricule à la fin de la systole

La différence entre le VTD et VTS est appelé volume d'éjection systolique (VES) : il s'agit du volume sanguin éjecté par chaque ventricule à chaque battement cardiaque.

$$VES = VTD - VTS$$

$$VES = 135 - 65 = 70 \text{ ml environ}$$

La fraction d'éjection ventriculaire (FEVG) est le rapport entre le VES et le VTD. La valeur normale pour le ventricule gauche est de 65 %. Cette valeur est utilisée pour estimer la dégradation de la fonction ventriculaire.

## II. L'INSUFFISANCE CARDIAQUE CHRONIQUE

### A. Définition

L'insuffisance cardiaque (IC) est un syndrome clinique défini par l'incapacité du cœur à assurer, dans des conditions normales, un débit circulatoire suffisant pour faire face aux besoins en oxygène des différents organes (2)(3)(4)(5).

D'après la Société Européenne de Cardiologie, ce syndrome repose sur plusieurs critères : (6)

- des symptômes :
  - dyspnée
  - fatigue
- des signes caractéristiques :

○ tachycardie	○ épanchement pleural
○ polypnée	○ turgescence jugulaire
○ râles pulmonaires	○ oedèmes périphériques
○ crépitants	○ hépatomégalie
- Une preuve objective d'une anomalie structurelle ou fonctionnelle du cœur au repos
  - cardiomégalie
  - 3<sup>ème</sup> bruit cardiaque
  - souffle cardiaque
  - anomalie à l'échocardiogramme
  - élévation du dosage des peptides natriurétiques

Une échographie mettant en évidence une fraction d'éjection (FE) < 40 – 50 % affirme une IC systolique. Sinon, des critères de trouble de la relaxation et de dysfonction diastolique précis doivent être mesurés par un échographiste expérimenté pour affirmer l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée.

Il faut distinguer deux formes d'insuffisance cardiaque : une forme aiguë et une forme chronique. L'IC aiguë est définie par la survenue rapide de symptômes ou de signes cliniques dus à une anomalie de la fonction cardiaque. Celle-ci peut survenir en présence ou non d'une cardiopathie préexistante. L'IC chronique est, par opposition, une dégradation progressive de la fonction cardiaque. Le patient peut rester asymptomatique pendant une longue période et les signes cliniques apparaissent peu à peu sur une période plus ou moins longue. Le cœur

met en place une compensation de plus en plus importante. L'IC chronique évolue en paliers avec des phases de décompensation. (7)

## **B. Epidémiologie (3)(4)(5)(8)**

### **1. Prévalence**

D'après la Société Européenne de cardiologie, la prévalence de l'IC dans les pays développés est estimée entre 1 et 2 %. En France, la prévalence « déclarée » de l'IC a été estimée à 600 000 sujets, soit 2,19% dans la population adulte. (9)(3)(10)

Celle-ci tend à augmenter du fait du vieillissement de la population. Il faut également prendre en compte l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des étiologies de l'IC et de l'IC elle-même car la survie des patients a été augmentée, majorant ainsi la prévalence de la maladie.

En 10 ans, le nombre de personnes souffrant d'IC a augmenté de 30%.

### **2. Incidence**

120 000 nouveaux cas d'IC sont diagnostiqués chaque année. L'incidence de l'IC double tous les 10 ans à partir de 45 ans. Elle passe ainsi de 0,8 % entre 50 et 60 ans à 6,6% chez les 80-89 ans.

### **3. Hospitalisation et pronostic**

Les patients souffrant d'IC ont régulièrement des phases de décompensation entraînant une hospitalisation. L'IC représente la première cause d'hospitalisation des patients de plus de 65 ans. En France, le nombre d'hospitalisation en 2010 s'élevait à 210 490 et en 2013 à 165 231. La répartition entre les hommes et les femmes est équilibrée : 49% hommes et 51% femmes. (2) (12)(13)

Une étude réalisée par l'INVS en 2008 révèle que la durée moyenne du premier séjour est de 10 jours. L'âge moyen de la première hospitalisation due à une IC est de 78,8 ans. Les hommes sont néanmoins significativement plus jeunes que les femmes : 76 ans pour les hommes contre 81,7 ans pour les femmes. La létalité intra-hospitalière au cours du premier séjour s'élevait à 7,5%. Ce taux augmente significativement chez les sujets âgés (11,4%) alors que chez les sujets plus jeunes (entre 25 et 64 ans) il reste à 2,6%. (14)

Au cours de l'année 2013, 20% des patients hospitalisés ont été ré-hospitalisés au moins une fois pour le même motif. Le nombre de ré-hospitalisation est estimé à 1,3. (11)(15) L'IC présente un taux de mortalité élevé : en effet, plus de 50% des patients chez qui un diagnostic d'IC a été établi décèdent au cours des 4 années suivantes. Selon l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) en 2008, 22 000 décès sont dus à une IC (soit 4,1 % des décès). L'INVS met en garde sur cette valeur en rappelant qu'elle peut être sous estimée car l'IC n'est pas toujours considérée comme la cause initiale du décès au profit de pathologies cardiaques préexistantes. (16)(17)

## C. Physiopathologie

Les mécanismes de l'IC diffèrent selon la conservation ou l'altération de la fonction systolique.

### 1. Deux formes d'insuffisance cardiaque

L'IC peut être divisée en deux groupes :

- L'IC à fonction systolique préservée qui est minoritaire. L'anomalie de la fonction cardiaque s'explique par une gêne au remplissage ventriculaire dû à la présence d'un obstacle lors de l'écoulement intracardiaque : infarctus du myocarde ou hypertrophie myocardique par exemple. (18)
- L'IC à fonction systolique altérée touche la majorité des patients. Plusieurs mécanismes peuvent entrer en jeu :
  - *Une surcharge mécanique du ventricule :*
    - en cas de fuite valvulaire, le ventricule doit travailler plus fort pour éjecter le sang
    - en cas d'hypertension artérielle ou de rétrécissement aortique, le ventricule rencontre une gêne lors de l'éjection
  - *Diminution de la contractilité cardiaque*
    - Cardiopathies
    - Secondaire à un infarctus, une myocardite

### 2. Evolution

L'insuffisance cardiaque évolue en deux phases distinctes : la phase compensée et la phase décompensée.



## 2.1 Phase compensée

Pour répondre aux besoins de l'organisme et pallier aux difficultés rencontrées, le cœur met en place différentes modifications typiques permettant ainsi de maintenir un débit cardiaque normal.

- Dilatation du cœur pour répondre à la surcharge du volume du résidu post-systolique. Cela s'explique par la loi de Starling : l'élongation des fibres permet une force de contraction plus grande.
- Hypertrophie cardiaque en réponse à l'augmentation de la post-charge (forces s'opposant à l'éjection du ventricule en systole, c'est à dire la pression systémique pour le ventricule gauche et la pression artérielle pulmonaire pour le ventricule droit). Une cardiomégalie est observée et le cœur devient sphérique.
- Augmentation de la sécrétion de catécholamines due à l'hyperactivité sympathique et médullo-surrénalienne. Une diminution du débit cardiaque est observée, les barorécepteurs présents sur la carotide et la crosse aortique ne sont plus stimulés. Ainsi des effets chronotropes et inotropes positifs se mettent en place et augmentent la contractilité cardiaque.

## 2.2 Phase décompensée

A un certain stade, les mécanismes de compensation ne parviennent plus à maintenir un débit cardiaque correct.

- La loi de Starling est dépassée et les contractions perdent grandement leur efficacité
- L'hyperactivité sympathique entraîne une vasoconstriction qui perturbe le réseau circulatoire. Les résistances périphériques augmentent.

Le cœur se fatigue très rapidement.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) est intensément stimulé par le système sympathique ainsi que la baisse du débit sanguin rénal. Classiquement, les phénomènes suivants sont observés :

- une vasoconstriction qui entraîne une augmentation de la pré- et post-charge.
- une rétention hydro-sodée importante qui augmente la volémie et la natrémie

Des signes cliniques caractéristiques apparaissent alors. La phase silencieuse de la maladie prend fin.

- Crépitants pulmonaires dus aux oedèmes pulmonaires
- Oedèmes massifs dans les jambes et le réseau veineux
- Galop du cœur dû à la fuite des valves
- Troubles du rythme cardiaque

### **3. Classification**

Il existe plusieurs classifications possibles de l'IC

#### ***3.1 IC gauche, droite ou globale***

L'IC gauche est majoritairement rencontrée. Elle est définie par l'incapacité du ventricule gauche à assurer un débit systémique suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme. On définit ainsi la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) : il s'agit du rapport entre le volume du ventricule gauche avant et après sa contraction. L'IC gauche est principalement due à une congestion veineuse pulmonaire d'où la présence de symptômes typiques : les crépitants pulmonaires.

L'IC droite est définie par l'incapacité du ventricule droit à éjecter le sang veineux de la circulation systémique dans la circulation pulmonaire. Elle est due à une congestion veineuse systémique. On la retrouve majoritairement associée à une hypertension artérielle pulmonaire ou encore à une cardiomyopathie droite.

L'IC globale est l'association d'une insuffisance ventriculaire gauche et droite.

	IC gauche	IC droite	IC globale
<b>Symptômes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyspnée d'effort</li> <li>- Fatigue, toux</li> <li>- Crachats sanguinolents</li> <li>- Oligurie diurne, polyurie nocturne</li> <li>- Essoufflement en position couchée, diminué en position assise ou debout</li> <li>- Tachycardie</li> <li>- Râles pulmonaires crépitants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées, vomissements, diarrhées, météorisme</li> <li>- Douleur hépatique</li> <li>- Oligurie diurne, polyurie nocturne</li> <li>- Troubles menstruels, fausse couche, stérilité</li> <li>- Veines jugulaires engorgées</li> <li>- Cyanose</li> <li>- Ictère léger</li> <li>- Oedèmes</li> </ul>	L'ensemble des symptômes de l'IC gauche et droite

*Figure 9 : Présentation des symptômes et complications associées à l'insuffisance cardiaque*

### 3.2 L'IC aiguë ou chronique

Une IC aiguë apparaît rapidement et brutalement ce qui ne permet pas aux mécanismes de compensations de se mettre en place. Une IC aiguë peut être observée suite à une brutale décompensation chez un sujet présentant une IC chronique.

Une IC aiguë peut être associée à plusieurs étiologies et s'exprime donc par différents tableaux cliniques :

- Décompensation d'une IC chronique : plusieurs facteurs peuvent intervenir
  - o Inobservance du traitement et des règles hygiéno-diététiques
  - o Infection broncho-pulmonaire : une grippe
  - o Troubles du rythme cardiaque (arythmie) : fibrillation auriculaire
  - o Poussée hypertensive
  - o Ischémie aiguë
  - o Embolie pulmonaire
  - o Prise de certains médicaments : inhibiteurs calciques, anti-arythmiques
- Œdème pulmonaire avec détresse respiratoire sévère et tachypnée. La saturation en oxygène peut tomber en dessous des 90%.

- IC aigüe dite hypertensive : accompagnée d'une sévère hypertension et la FE systolique est préservée
- IC aigüe due à un syndrome coronarien aigu

Une IC chronique quant à elle peut être tolérée pendant plusieurs années par le patient grâce aux mécanismes de compensation mis en place par le cœur.

### *3.3 Classification par la New York Heart Association (NYHA)*

Cette échelle est la plus utilisée dans le milieu médical pour classer l'IC chronique en fonction de sa sévérité. Elle prend en compte les symptômes et les capacités physiques du patient. La classification NYHA propose quatre grades :

- Classe NYHA I : le patient ne présente pas de limitation. Les efforts physiques habituels ne provoquent pas de fatigue, dyspnée ou palpitations habituelles
- Classe NYHA II : Le patient présente une petite limitation dans ses capacités physiques. Le patient n'a pas de symptômes au repos, mais des efforts normaux provoquent de la fatigue, des palpitations ou de la dyspnée.
- Classe NYHA III : Le patient présente une limitation franche dans sa capacité à l'effort. Le patient se sent toujours bien au repos mais un effort minime provoque déjà des symptômes.
- Classe NYHA IV : le patient ne peut plus effectuer un effort sans éprouver de symptômes. Ces symptômes sont retrouvés lorsque le patient est au repos et ils s'aggravent lors d'un effort.

### *3.4 Classification anatomique*

Pour établir le diagnostic d'une IC, le praticien réalise une écho-cardiographie qui permettra d'apporter une preuve objective du dysfonctionnement cardiaque. Au cours de cet examen, la FEVG est mesurée et permettra une classification anatomique en quatre stades :

- Stade A : FEVG > 45 %
- Stade B : FEVG entre 35 % et 45 %
- Stade C : FEVG entre 25 % et 35 %
- Stade D : FEVG < 25%

## 4. Etiologies

L'apparition d'une IC chez un sujet est majoritairement multifactorielle, il est donc primordial lors d'un diagnostic d'IC de rechercher son étiologie.

### 4.1 *Etiologies de l'IC gauche*

- Atteinte ischémique par athérosclérose coronarienne : première cause d'insuffisance cardiaque dans les pays industrialisés, particulièrement avant l'âge de 75 ans
- Cardiomyopathie dilatée idiopathique
- Pathologies valvulaires : rétrécissement aortique, insuffisance aortique, insuffisance mitrale, rétrécissement mitral
- Cardiomyopathie hypertensive
- Cardiomyopathie toxique : alcool, anthracyclines ou carencielles : avitaminose B1
- Cardiomyopathie hypertrophique obstructive et non obstructive
- Cardiomyopathie restrictive
- Myocardite
- Cardiopathie de surcharge (hémochromatose ou amylose)
- Cardiopathie congénitale non corrigée
- Cardiomyopathie du post partum
- Sarcoïdose, collagénose, myopathie
- Insuffisance cardiaque par hyperdébit : anémie, hyperthyroïdie
- Cardiomyopathie rythmique ou tachycardiomyopathie due à un trouble du rythme rapide et prolongé

### 4.2 *Etiologies de l'IC droite*

- Hypertension pulmonaire secondaire à
  - o Une insuffisance ventriculaire gauche
  - o Un rétrécissement mitral
  - o Une pathologie pulmonaire chronique
  - o Une embolie pulmonaire entraînant un cœur pulmonaire aigu et/ou chronique
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Cardiopathie congénitale avec shunt gauche-droit
- Valvulopathie droite
- Péricardite constrictive, tamponnade

- Insuffisance cardiaque par hyperdébit
- Dysplasie arythmogène du ventricule droit
- Infarctus du ventricule droit

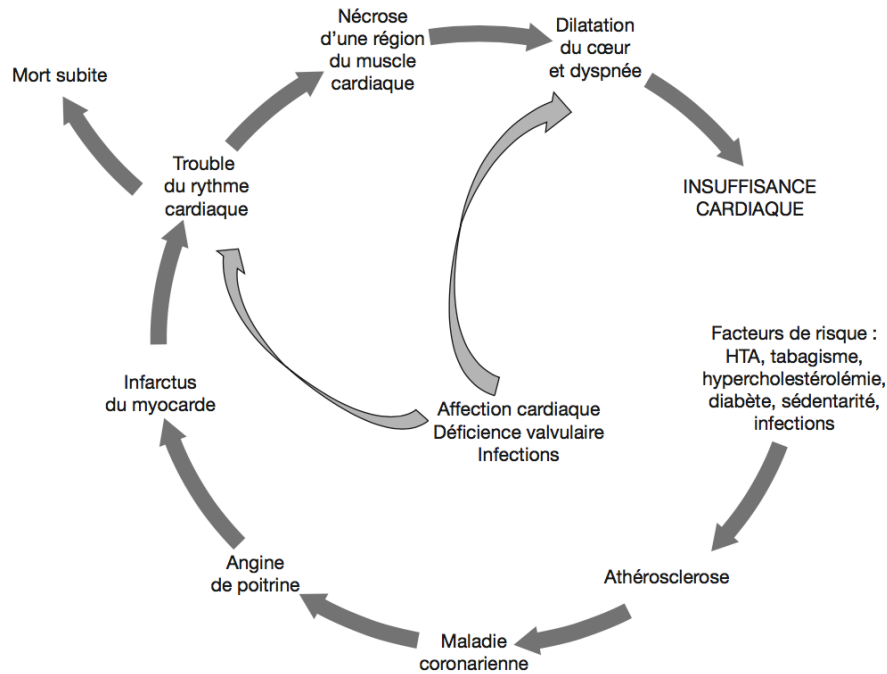


Figure 10 : Etiologies de l'insuffisance cardiaque, Pharmacie clinique et thérapeutique , Jean CALOP

## 5. Diagnostic

D'après la Société Française de Cardiologie, le diagnostic d'une IC repose sur des signes cliniques associés à une preuve objective d'une dysfonction cardiaque. (19)(20)(21)(22)(23)(24) (25)

### 5.1 Signes cliniques

- La dyspnée d'effort est caractéristique d'une IC. Elle est le paramètre principal dans la classification de la NYHA. (26)
- L'orthopnée est une dyspnée qui apparaît lorsque le patient est en position couchée. Elle est améliorée par la position semi-assise grâce à la diminution du retour veineux.

- La dyspnée paroxystique survient souvent la nuit et peut prendre différentes formes :
  - Pseudo asthme cardiaque : difficulté à la respiration associée à des sibilants diffus
  - Œdème aigu du poumon (OAP) : crise brutale de dyspnée sévère. On retrouve des râles crépitants à l'auscultation.
- La toux nocturne ou lors d'un effort
- Asthénie, altération de l'état général
- Troubles des fonctions cognitives en cas de bas débit
- Oligurie

## *5.2 Examens paracliniques*

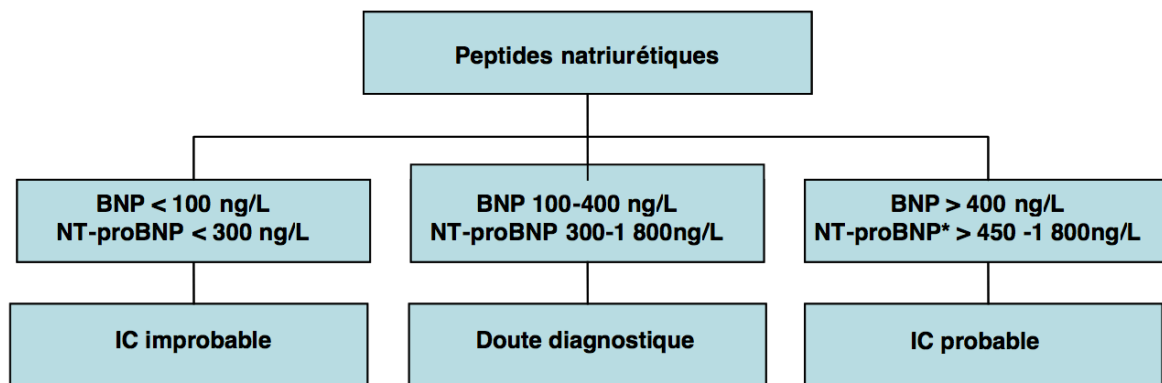
- Echocardiographie : examen le plus important. Recherche d'une dysfonction systolique et/ou dysfonction diastolique. Elle permet de mesurer la FEVG et de différencier les IC à fonction systolique préservée ou non. L'échocardiographie permet de poser un diagnostic positif, et trouver l'étiologie. Elle a également un intérêt dans l'évaluation du pronostic du malade. (27)(28)(29)(30)
- Electrocardiogramme (ECG) : fréquentes anomalies sur l'ECG d'un sujet présentant une IC. Il permet d'orienter le diagnostic. Un ECG normal est rarement associé à une IC.
- Radiographie du thorax : mise en évidence d'une cardiomégalie.
- Evaluation pulmonaire à la recherche de stases ou épanchement pleural

### 5.3 Examens biologiques

- Dosage des peptides natriurétiques : NT pro-BNP et BNP (22)(31)(32)(33)(34)(35)

IC Aigue		IC Chronique	
<b><u>Seuil d'exclusion</u></b>	<b><u>Seuil positif</u></b>	<b><u>Seuil d'exclusion</u></b>	<b><u>Seuil positif</u></b>
BNP < 100 ng/L	BNP > 400 ng/L	BNP < 100 ng/L	BNP > 400 ng/L
NT pro-BNP < 300 ng/L	NT pro-BNP > 3 500 ng/L	NT pro-BNP < 300 ng/L	NT pro-BNP > 400 – 800 ng/L

Figure 11 : Résultats des dosages en BNP et NT pro-BNP



\* IC probable si NT-proBNP > 450 ng/L (< 50 ans), > 900 ng/L (50-75 ans), > 1 800 ng/L (> 75 ans)

Figure 12 : Evaluation de l'IC en fonction du dosage des peptides natriurétiques

- Dosage de la troponine : son taux peut augmenter lors d'une décompensation cardiaque
- Anomalie du bilan hépatique : cytolyse ou cholestase
- Recherche une insuffisance rénale associée ou favorisée par le bas débit rénal



### III. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

#### A. Objectifs de cette prise en charge

La prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique repose sur trois axes principaux :(2)

1. Améliorer la qualité de vie du patient en le soulageant de ses symptômes tels que l'essoufflement, la fatigue, les œdèmes
2. Prévenir les épisodes de décompensation et réduire le nombre et la durée des hospitalisations
3. Ralentir la progression de la maladie et réduire la mortalité

Pour atteindre cet objectif, la prise en charge comprend :

- un traitement non pharmacologique qui inclut en première intention la prescription de mesures hygiéno-diététiques
- un traitement pharmacologique

#### B. Information et éducation thérapeutique du patient

Le traitement optimal du patient passe par la compréhension par celui-ci de sa maladie et l'établissement d'une alliance entre le patient et l'équipe médicale qui l'entoure. L'éducation thérapeutique (ETP) est une démarche nécessaire dans le parcours de soins du patient.

L'ETP vise à faire acquérir au patient et son entourage les connaissances pour gérer sa maladie, réaliser certains gestes de soins et prévenir les complications possibles : (2)

- Meilleure connaissance de sa pathologie et ses symptômes
- Meilleure connaissance des thérapeutiques prescrites, leurs effets indésirables et la planification de ses examens
- Traitements à interrompre ou éviter
- Prise de poids deux fois par semaine
- Vérification de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle

Le patient est alerté des symptômes et signes d'alerte en faveur d'une décompensation nécessitant l'intervention d'un médecin :

### C. Traitement non pharmacologique : mesures hygiéno-diététiques

#### 1. Prescrire les habitudes alimentaires et un mode de vie adaptés à sa pathologie

- Régime hyposodé (< 6g de sel /jour)
- Limiter les aliments riches en sel (charcuterie, fromages, pain, conserve)
- Limiter les médicaments effervescents
- Arrêt de l'alcool
- Traitement d'un surpoids ou d'une dénutrition

#### 2. Prescrire une activité physique adaptée

- Exercice physique régulier n'entraînant pas de dyspnée
- Réadaptation cardiovasculaire pouvant être bénéfique notamment pour la qualité de vie
- Exemple : marcher une heure, trois fois par semaine

#### 3. Prévention générale

- Vaccination anti-grippale et anti-pneumocoque
- Surveillance du poids et lutte contre la surcharge pondérale
- Equilibre du diabète
- Sevrage tabagique

### D. Traitement non pharmacologique : dispositifs implantables et chirurgie (2)

Chez certains patients de classe III ou IV de NYHA, restant symptomatiques malgré un traitement optimal, une resynchronisation cardiaque par stimulation biventriculaire peut être envisagée après avis d'un spécialiste. Le but est d'améliorer la morbi-mortalité. (36)

De plus, les troubles du rythme cardiaque (tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire) sont une cause majeure de mort subite chez les patients souffrant de cardiopathie avec altération de la fonction du ventricule gauche. Ainsi, l'installation d'un défibrillateur implantable automatique permet de détecter immédiatement les troubles du rythme ventriculaire et de resynchroniser par stimulation électrique. (37)(38)(39)(40)(41)(42)

En cas d'insuffisance cardiaque terminale, lorsque les traitements pharmacologiques ne permettent plus de contrôler l'IC, la transplantation cardiaque reste actuellement le traitement de référence. Cette intervention chirurgicale entraîne un réel bénéfice pour le patient : en premier lieu avec une nette amélioration de sa survie, mais également par l'amélioration de sa qualité de vie (augmentation de sa capacité à l'effort, la reprise d'une activité).

## E. Traitement pharmacologique de première intention

### 1. Présentation des différentes classes médicamenteuses(43)(44)(45)

#### 1.1 *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion*

Mécanisme d'action commun		
Fixation sur l'enzyme de conversion + Inhibition de son activité (transforme angiotensine I et dégrade bradykinine) Double effet vasodilatateur <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ du taux d'angiotensine</li> <li>• ↑ du taux de bradykinine</li> </ul>		
<u>Conséquences hémodynamiques</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ de la post charge</li> <li>• ↓ de la pression artérielle (PA) : car réduction des résistances artérielles et artériolaires périphériques</li> <li>• ↑ du Volume d'éjection systolique</li> <li>• ↑ débit cardiaque</li> <li>• ↓ Pression de remplissage</li> </ul>		
DCI	Pharmacocinétique (PK)	Effets Indésirables (EI)
Benazépril Captopril Cilazapril Enalapril Fosinopril Imidapril Lisinopril Moeipril Périndopril Ramipril Trandolapril Zofénopril	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seuls captopril et lisinopril sont directement actifs, les autres sont des promédicaments activés par hydrolyse d'où un délai d'action plus important (4h).</li> <li>• Passage transplacentaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toux sèche persistante (car ↑ prostaglandines vasodilatatrices) ↳ + Angio-oedèmes</li> <li>• hTA brutale</li> <li>• Insuffisance rénale fonctionnelle (↑ des doses progressivement)</li> <li>• ↑ transitoire de la kaliémie</li> <li>• Dysgueusie</li> </ul>
	Contre Indications (CI) Interactions Médicamenteuses (IM)	Remarques
	<b>CI</b> Sténose artères rénales Triple association : IEC, ARAII, anti-alдостérone  <b>IM</b> Triple association  Suivi régulier de la fonction rénale + hémogramme et ionogramme	<u>Effet sur le rein :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ flux sanguin rénal</li> <li>• ↓ Pression hydrostatique intra glomérulaire</li> </ul> = favorable pour la prévention de dégradation de la fonction rénale → Très recommandé chez les sujets diabétiques par exemple

(46)

## 1.2 Antagonistes des récepteurs de l'Angiotensine II

(47)(48)

Mécanisme d'action commun		
Antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II Inhibe l'effet vasoconstricteur		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ taux de rénine (enlève son inhibition)</li> <li>• + ↑ angiotensine II</li> <li>• + forte stimulation des récepteurs AT<sub>2</sub></li> <li>• ↓ taux aldostérone</li> </ul> = Effet vasodilatateur
DCI	PK	EI
Candésartan Eprosartan Irbésartan Losartan Olmésartan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métabolisation hépatique</li> <li>• Forte liaison protéines</li> <li>• Elimination bilio-fécale + et urinaire</li> <li>• ½ vie : 20h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque hTA</li> <li>• Insuffisance rénale en cas d'hyponatrémie</li> <li>• Hypotension orthostatique</li> <li>• Diarrhées</li> <li>• Hyperkaliémie</li> </ul>
	CI – IM	Précautions
	<b>CI</b> Sténose artères rénales  <b>IR</b> Cirrhose Cholestase	Surveillance créatininémie, kaliémie, uricémie Déplétion hydrosodée préalable (par diurétiques par ex) : arrêt diurétique et début sartans à faible dose

### 1.3 Diurétiques

DCI	MECANISME D'ACTION	PK	EI	CI - IM
<b>1. HYPOKALIÉMIANTS</b>				
<p><b><u>DIURÉTIQUES DE L'ANSE</u></b></p> <p>Furosémide – LASILIX® Bumétanide – BURINEX® Pirétanide – EURELIX®</p>	<p>Inhibition du co-transporteur Na/K/2Cl au niveau de la branche ascendante de l'anse</p> <p>• <b>Indications</b> : faible dose HTA forte dose oedèmes → <u>les seuls utilisés chez IR</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biodisponibilité 50%</li> <li>• Action rapide</li> <li>• Elimination urinaire</li> </ul>	<p>HypoNa HypoK = Alcalose métabolique Déshydratation Hypovolémie Hypotension</p>	<p><u>CI</u> Obstacle des voies urinaires IM céfaloridine</p>
<p><b><u>DIURÉTIQUES THIAZIDIQUES</u></b></p> <p>Hydrochlorothiazide – ESIDREX® Indapamide</p>	<p>Sulfamidés qui inhibe la réabsorption de Na et Cl au niveau du segment cortical de dilution + Anti calciurique</p> <p>• <b>Indications</b> : HTA Oedèmes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Action en 2-4 h et dure jusqu'à 12h</li> <li>• Elimination urinaire</li> </ul>		<p><u>CI</u> Intolérance gluten IRS Grossesse allaitement</p> <p><u>IM</u> Lithium, Médicaments torsade de pointe</p>
<b>2. HYPERKALIÉMIANTS</b>				
<p><b><u>ANTI-ALDOSTÉRONE</u></b></p> <p>Spironolactone – ALDACTONE®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diurétiques épargneurs de K<sup>+</sup></li> <li>• Antagoniste de l'aldostérone : blocage de sa liaison aux récepteurs</li> </ul> <p>• <b>Indications</b> HTA Oedèmes IC chronique</p>		<p>HyperK Tension mammaire ou gynéco-mastie</p>	<p><u>CI</u> HyperK IR Insuffisance hépatique sévère</p>
<p><b><u>INHIBITEURS CANAUX NA/K ATPase DU TCD</u></b></p> <p>Amiloride – MODAMIDE®</p>	<p>Activité comparable à spironolactone mais indépendante de l'aldostérone</p> <p>• <b>Indications</b> HTA Oedèmes</p>	<p>Absorption lente ½ vie élimination lente</p>	<p>HyperK Troubles digestifs</p>	

## 1.4 Les beta-bloquants ( $\beta$ -bloquants)

(51)(52)

	Localisation	Effets	Clinique
$\beta 1$	Cœur	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronotrope négatif</li> <li>• Inotrope négatif</li> <li>• Dromotrope négatif</li> <li>• Bathmotrope négatif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution du débit cardiaque et des résistances périphériques totales</li> <li>↳ diminution de la tension artérielle</li> <li>• Diminution de l'excitabilité et de la conduction cardiaque</li> <li>↳ effet anti-arythmique type II</li> </ul>
	Appareil juxta-glomérulaire	Diminue la libération de la rénine	Diminution de l'angiotensine II et de l'aldostérone
$\beta 2$	Vaisseaux	Diminution de la composante vasodilatatrice	Vasoconstriction ↳ risque syndrome de Raynaud
	Système respiratoire	Bronchoconstriction	Bronchoconstriction ↳ aggrave les pathologies pulmonaires obstructives
	Oculaire	Diminution de la production d'humeur aqueuse	Diminution de la pression intra-oculaire ↳ utilisé dans le glaucome à angle ouvert
	Muscles	Diminution de la glycogénolyse	Effet hypoglycémiant ↳ favorise les hypoglycémies chez les diabétiques et masque les signes adrénergiques
	Pancréas	Diminue la libération de glucagon	
$\beta 3$	Adipocytes	Diminue la lipolyse	Hypertriglycémie et diminution des HDL

Non cardiosélectifs : $\beta 1$ et $\beta 2$		Cardiosélectifs : majoritairement $\beta 1$	
Sans Activité sympathomimétique intrinsèque (ASI)	Avec ASI	Sans ASI	Avec ASI
Carvédilol Labétalol Nadolol Propranolol Sotalol Timolol	Cartéolol Oxprenolol Pindolol	Aténolol Bétabolol Bisoprolol Esmolol Métoprolol Néбиволol	Acébutolol Céliprolol

PK	
Lipophile	Hydrophile
Propranolol Oxprenolol	Sotalol Nadolol
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne résorption digestive</li> <li>• Forte distribution tissulaire avec passage de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière foeto-placentaire</li> <li>• Effet de premier passage hépatique important ↳ biodisponibilité &lt; 50%</li> <li>• Elimination urinaire sous forme de métabolites inactifs</li> <li>• T<sub>1/2</sub> vie très courte : 2-4h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faible résorption digestive</li> <li>• Faible distribution tissulaire avec peu de passage de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière foeto-placentaire</li> <li>• Peu métabolisé ↳ biodisponibilité &gt; 50%</li> <li>• Elimination urinaire sous forme inchangée ↳ attention chez les insuffisants rénaux</li> <li>• T<sub>1/2</sub> vie longue : 24h</li> </ul>

EI	CI
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Cardiaque</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bradycardie sévère</li> <li>- Hypotension artérielle</li> <li>- Arythmies</li> <li>- Décompensation d'une IC</li> </ul> </li> <li>• <u>Vasculaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- froid aux extrémités</li> <li>- syndrome de Raynaud</li> <li>- Aggravation d'une artérite</li> </ul> </li> <li>• <u>Respiratoire</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchospasme</li> <li>- Crise asthme</li> </ul> </li> <li>• <u>Métabolique</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- hypoglycémie</li> <li>- dyslipidémie</li> </ul> </li> <li>• <u>Neurologique</u> (surtout molécules lipophiles) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insomnies, cauchemars</li> <li>- Dépression</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Cardiologie</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- IC décompensée</li> <li>- Bradycardie</li> <li>- Hypotension sévère</li> <li>- Choc cardiogénique</li> </ul> </li> <li>• <u>Vasculaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de raynaud</li> <li>- Artériopathies sévères</li> </ul> </li> <li>• <u>Respiratoire</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bronchopathies constrictives <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asthme</li> <li>○ BPCO</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

(53)



## F. Traitements non recommandés (54)

### 1. Médicaments à visée cardiovasculaire

Les anti arythmiques sont déconseillés chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée car ils peuvent entraîner une cardiodépression et un effet pro-arythmique.

De plus, les inhibiteurs calciques (sauf ceux de 3<sup>ème</sup> génération amlodipine et félodipine) ne sont pas recommandés car ils peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque. Ils ne sont recommandés que dans le traitement de l'hypertension artérielle ou de l'angor chez les patients en insuffisance cardiaque.

### 2. Autres médicaments

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS et COXIB) ne sont pas recommandés chez ces patients car ils peuvent causer une rétention hydrosodée et aggraverait l'insuffisance rénale et cardiaque du patient.

Enfin, les statines n'ont pas démontré une efficacité marquée chez les patients insuffisants cardiaques.

## G. Stratégie thérapeutique de l'IC systolique (à fraction d'éjection réduite) selon la HAS en 2014

La HAS (2) recommande chez les patients atteints d'une IC à FE < 40 %, la mise en place d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'un bêtabloquant, sauf en cas de contre indication. (55)(56)(57)(49)

- **L'IEC** constitue le traitement de référence en première intention
  - Il doit être initié à faible dose, et associé à une surveillance de la PA

- Il sera augmenté par paliers successifs à intervalle de 1 à 2 semaines jusqu'à la dose maximale préconisée. Plusieurs critères devront être contrôlés pour permettre cette augmentation
    - Absence d'hypotension
    - Absence de dégradation de la fonction rénale (surveillance créatininémie)
    - Absence d'hyperkaliémie
  - Si le patient est intolérant aux IEC (apparition d'une toux ou angioedème) un ARA II sera mis en place
- **β-bloquant :**
    - Il doit être initié à faible dose, et associé à une surveillance de la PA et de la fréquence cardiaque
    - Il sera augmenté par paliers successifs à intervalle de 1 à 2 semaines jusqu'à la dose maximale préconisée.
    - A chaque palier, la kaliémie et la créatininémie seront contrôlées.
    - Lors de l'ajout d'un β bloquant, une surveillance accrue de bradycardie ou de troubles de la conduction doit être instaurée.

En cas de signes de congestion dus à une rétention hydrosodée (oedèmes périphériques ou de dyspnée), les **diurétiques de l'anse** constituent le traitement de première intention.

Chez les patients insuffisamment améliorés par le traitement de première intention, d'autres alternatives peuvent être envisagées :

- **Diurétiques antagonistes des récepteurs de l'aldostérone (spironolactone)**
  - Chez les patients présentant une FE < 35% et qui restent symptomatiques
  - Suivi attentif de la fonction rénale et de la kaliémie
- **Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II)**
  - Chez les patients restants symptomatiques en l'absence de prise d'antagonistes des récepteurs de l'aldostérone
  - Suivi attentif de la fonction rénale et de la kaliémie

La HAS rappelle que la triple association ARA II + IEC + antagoniste des récepteurs de l'aldostérone est contre indiquée en raison d'un risque important d'hyperkaliémie.

## Insuffisance cardiaque chronique

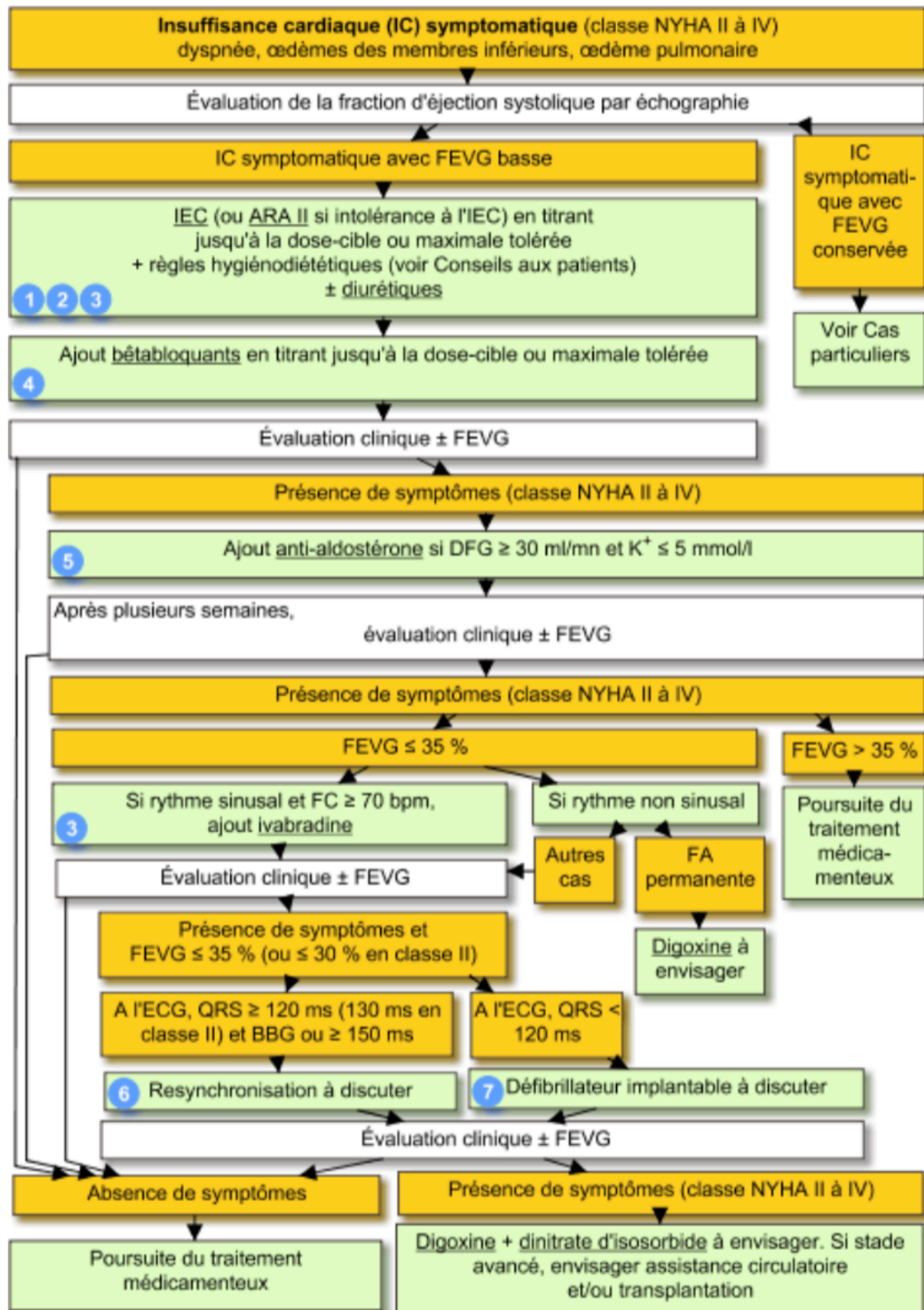


Figure 13 : Diagramme de prise en charge de l'insuffisance cardiaque chronique d'après le Vidal Recco

## Algorithme de prise en charge de l'ICS

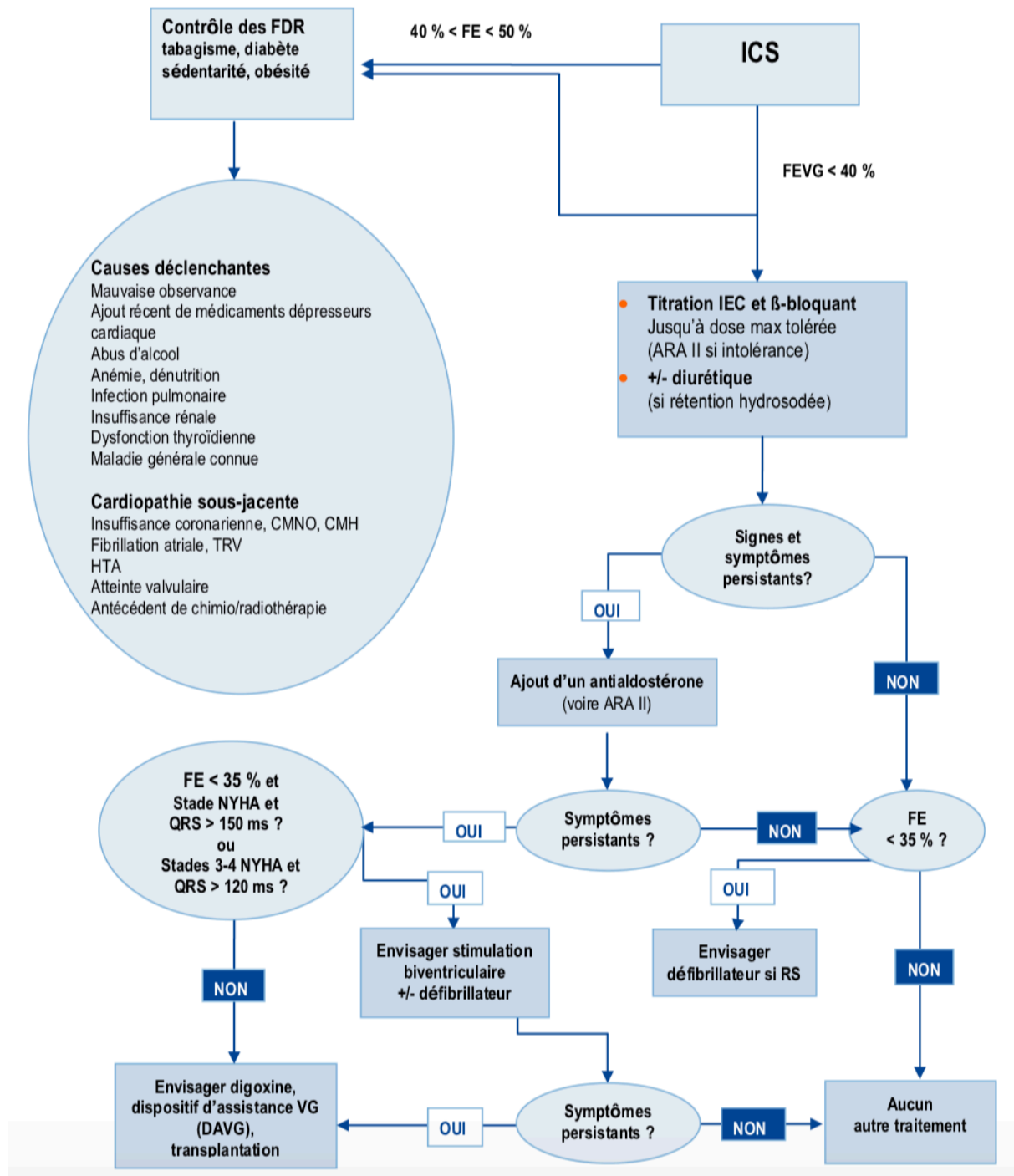


Figure 14 : Diagramme de prise en charge de l'IC d'après la HAS

**Prise en charge thérapeutique\* selon le stade fonctionnel NYHA de l'insuffisance cardiaque systolique (ICS)**

Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
<b>Caractéristiques</b>			
■ Pas de symptômes	■ Symptômes pour effort important ■ Réduction modérée de l'activité physique	■ Symptômes à l'effort ■ Réduction marquée de l'activité physique	■ Symptômes au repos ■ Limitation sévère de l'activité physique
<b>Traitement systématique</b>			
<b>Implication du patient dans sa prise en charge : tous les professionnels de santé</b>			
	IEC + $\beta$ -bloquant : titration progressive par médecin ayant l'expérience de l'IC chronique après avis du cardiologue		
	Vaccinations antigrippale tous les ans et antipneumococcique : médecin traitant		
<b>Traitement selon les symptômes</b>			
	Diurétiques, si signes congestifs : médecin traitant		
		Antialdostérone ou ARA II (ne JAMAIS associer) après avis cardiologique	
	Traitement de la FA (anticoagulants oraux, digoxine, amiodarone) : médecin traitant et/ou cardiologue		
		Réadaptation cardiaque, selon avis cardiologique	
		Stimulation biventriculaire +/- DAI selon avis cardiologique	
			Dispositif d'assistance ventriculaire gauche (DAVG) Transplantation cardiaque

\* Hors épisodes aigus

Figure 15 : Prise en charge thérapeutique selon le stade fonctionnel NYHA de l'IC systolique, d'après la HAS

## H. Sacubitril – Valsartan (ENTRESTO®) : Nouvelle alternative pour les traitements de seconde intention

En mai 2016, la commission de transparence de la HAS a établi que les résultats de l'étude PARADIGM-HF permettent à la spécialité ENTRESTO® d'être proposée aux patients avec une insuffisance cardiaque de classe II ou III avec une FEVG < 35%, préalablement traités par IEC ou ARAII qui restent symptomatiques et nécessitent une modification de traitement. (58)

### 1. Forme et présentation de la spécialité ENTRESTO® (59)(60)(61)

La spécialité ENTRESTO se présente sous la forme de comprimés pelliculés. Il s'agit d'une association de sacubitril et de valsartan. Trois dosages différents sont disponibles sur le marché.

	ENTRESTO® 24/26mg	ENTRESTO® 49/51 mg	ENTRESTO® 97/103mg
Sacubitril	24,3 mg	48,6 mg	97,2 mg
Valsartan	25,7 mg	51,4 mg	102,8 mg

*Figure 16 : Présentation des différentes formes de la spécialité Entresto(R)*

## 2. Mécanisme d'action

L'ENTRESTO® appartient à la classe pharmacothérapeutique des médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine. (62)

- Le **sacubitril** est un promédicament. Son métabolite actif le LBQ657 est un inhibiteur de la néprilysine. Il induit une augmentation des peptides qui sont initialement dégradés par la néprilysine tels que les peptides natriurétiques. Cette augmentation permet ainsi aux peptides natriurétiques d'exercer leurs effets physiologiques : (63)
  - Activation des récepteurs membranaires à activité guanylate-cyclase permettant ainsi l'augmentation des concentrations en second messager hormonal : GMPC
    - ↪ Vasodilatation
    - ↪ Natriurèse
    - ↪ Augmentation de la filtration glomérulaire
    - ↪ Augmentation du débit sanguin rénal
    - ↪ Inhibition de la libération de rénine et d'aldostérone
    - ↪ Diminution de l'activité sympathique
    - ↪ Effets anti-hypertrophique et anti-fibrotique
- Le **valsartan** est un antagoniste puissant et spécifique du récepteur de l'angiotensine II. Il inhibe de manière sélective le récepteur AT1.

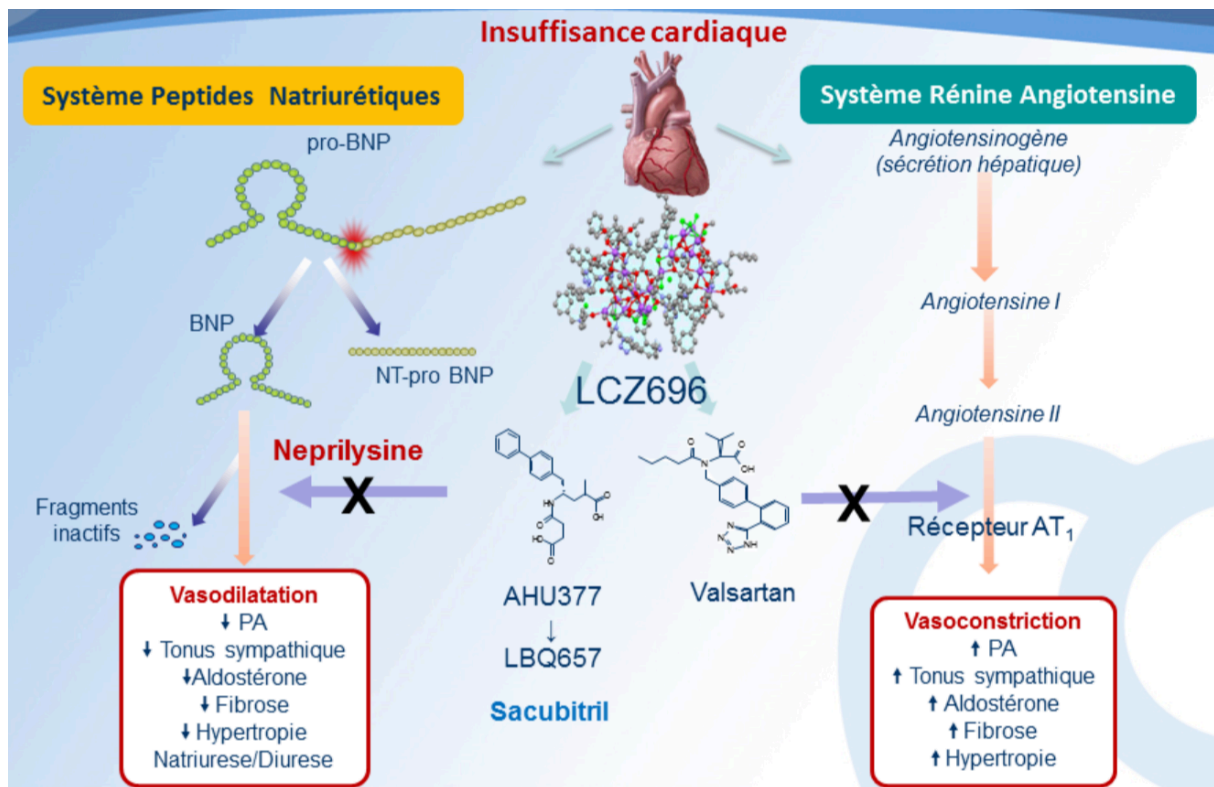


Figure 17 : Mécanisme d'action du Sacubitril/Valsartan (Société Française de Cardiologie)

### 3. Pharmacocinétique

Il faut noter que le valsartan contenu dans la spécialité ENTRESTO® a une meilleure biodisponibilité que celle du valsartan présent dans les autres formules présentes sur le marché. Ainsi, la quantité de valsartan présente dans l'ENTRESTO® est plus faible mais aussi efficace. (59)

#### 3.1 Absorption

L'ENTRESTO® se dissocie en valsartan et en prodrogue, le sacubitril.

#### 3.2 Distribution

Les métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques.

#### 3.3 Métabolisme

- Le sacubitril est transformé rapidement en LBQ657 par des carboxylestérases 1b et 1. Le LBQ657 n'est pas métabolisé par la suite.

- Le valsartan est peu métabolisé (20%)
  - ↳ Ils sont tous les deux peu métabolisés par le CYP450. Leur administration avec des médicaments agissant sur ces enzymes ne devrait pas avoir d'incidence sur leur pharmacocinétique.

### 3.4 *Elimination*

Le sacubitril LBQ657 est majoritairement éliminé par voie rénale (60%), alors que le valsartan est majoritairement éliminé par les fèces (86%).

## 4. Posologie et mode d'administration (59)(60)(61)

- La dose initiale recommandée d'Entresto est 49/51 mg deux fois par jour.
- La dose est doublée après 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97/103 mg deux fois par jour

Le traitement ne doit pas être initié chez les patients :

- ayant une kaliémie  $> 5,4$  mmol/l
- ayant une PAS  $< 100$  mmHg

Chez les patients présentant une PAS  $< 100$  mmHg, la dose initiale est diminuée à 24/26 mg deux fois par jour.

Afin d'éviter un risque d'angioedème, l'ENTRESTO® ne doit pas être administré en même temps qu'un IEC ou un ARA II. Un intervalle de temps de 36 heures doit être respecté entre l'arrêt de l'IEC ou ARA II et l'initiation de l'ENTRESTO®.



➤ POSOLOGIE <sup>(1)</sup>		
TRAITEMENTS PRÉALABLES	DOSE INITIALE RECOMMANDÉE D'ENTRESTO™	POURSUITE DU TRAITEMENT PAR ENTRESTO™
IEC ----- IEC à faible dose	Arrêt impératif de l'IEC <b>au moins 36h</b> avant l'initiation d'Entresto™	49mg/51mg 2 fois/jour ----- Envisager 24mg/26mg 2 fois/jour
ARA II ----- ARA II à faible dose	49mg/51mg 2 fois/jour ----- Envisager 24mg/26mg 2 fois/jour	Doubler la dose d'ENTRESTO™ toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la <b>dose cible de 97mg/103mg 2 fois/jour</b> , en fonction de la tolérance du patient
ni IEC ni ARA II	24mg/26mg 2 fois/jour	

Figure 18 : Schéma de posologie recommandée pour la prise en charge par Sacubitril/Valsartan, Laboratoire Novartis

## 5. Effets Indésirables

- **Hypotension** est l'effet indésirable majoritaire. Les patients de plus de 65 ans, ou possédant une maladie rénale, ou ayant une PAS basse sont les plus touchés.
  - ↳ Lors de la mise en place du traitement, la PA doit être surveillée avec attention,
  - ↳ Un ajustement de posologie des diurétiques ou des autres traitement antihypertenseurs doit être envisagé.
  - ↳ En cas d'hypotension, deux alternatives sont possibles :
    - Diminution de la dose
    - Ou arrêt temporaire
- Dégradation de la **fonction rénale**. Ce risque est majoré si le patient est déshydraté ou s'il consomme de manière récurrente des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
  - ↳ Le dosage d'ENTRESTO® doit être adapté à la fonction rénale du patient

- **Hyperkaliémie.** La prise d'ENTRESTO® peut être associée à un risque d'hyperkaliémie. Une surveillance stricte de la kaliémie doit être mise en place, en particulier chez des sujets présentant une IR, un diabète, un hypoaldostéronisme.
  - ↳ Le dosage d' ENTRESTO® doit être adapté à la kaliémie. Si la kaliémie est supérieure à 5,4 mmol/L il faut envisager l'arrêt du traitement.
- **Angioedèmes :** survenue d'oedèmes sous cutanés et ou sous muqueux transitoires et récidivants responsables d'un gonflement localisé.
  - ↳ L'apparition d'angioedèmes doit entraîner un arrêt immédiat d'ENTRESTO®. Il sera alors contre indiqué pour ce patient.

## 6. Contre Indication (CI), Interactions et précautions d'emploi

- CI avec les **IEC** : L'inhibition concomitante de la néprilysine et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine peut majorer le risque d'angioedèmes. Un intervalle de 36h doit être respecté entre la prise d'ENTRESTO® et d'un IEC.
- Déconseillé avec des médicaments de la classe des **ARA II**.
  - ↳ Candésartan, Irbésartan, Valsartan ...
- Nécessitant des précautions d'emploi :
  - Les statines : *in vitro* il a été démontré que le sacubitril inhibait les transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 qui sont utilisés par les statines.
    - ↳ Risque important d'augmentation de la concentration maximale, et de l'aire sous la courbe (AUC)
  - Inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (sildénafil) : l'absorption de sildénafil conjointement à l'ENTRESTO® peut entraîner une importante hypotension.
  - L'association avec des diurétiques hyperkaliémants (spirinolactone, amiloride) : majoration de l'hyperkaliémie
  - AINS et inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) : risque de dégradation de la fonction rénale
  - Lithium : nécessite une surveillance stricte de la lithiémie car risque d'augmentation de sa concentration et donc de sa toxicité

## 7. Fertilité / Grossesse / Allaitement

### *7.1 Fertilité*

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne l'impact de l'ENTRESTO® sur la fertilité.

### *7.2 Grossesse*

L'administration d'ENTRESTO® n'est pas recommandée pendant le premier trimestre de grossesse et elle est contre indiquée pendant le deuxième et troisième trimestre.

### *7.3 Allaitement*

Aucune information n'est disponible en ce qui concerne l'excrétion de l'ENTRESTO® dans le lait maternel.

## 8. Etude PARADIGM-HF (64)(65)

En 2014, l'étude PARADIGM-HF (Prospective Comparaison of ARNi With ACE-T to Determine Impact on Global Mortality in Heart Failure) a été mise en place pour évaluer l'efficacité de l'association sacubitril – valsartan (LCZ696) par rapport à l'énalapril (IEC) chez des sujets insuffisants cardiaques à fraction d'éjection réduite, l'énalapril ayant démontré une amélioration de la survie chez ce type de patients. (66)(67)(68)(69)

### *8.1 Méthodologie (64)*

L'étude PARADIGM-HF est une étude multicentrique internationale, randomisée, en double aveugle. Le promoteur est Novartis. Elle inclut 8442 patients présentant une IC de classe NYHA II, III, ou IV et une FE réduite.

Ces patients ont été randomisés en deux groupes afin de recevoir soit du LCZ696 à la dose de 200 mg deux fois par jour, soit de l'énalapril à la dose de 10 mg deux fois par jour en complément du traitement recommandé (excluant IEC et ARA II). (64)

#### **❖ CRITERES D'INCLUSION :**

Patients > 18 ans en IC de classe NYHA comprise entre II et IV avec :

- FEVG  $\leq$  40 % puis abaissée à 35 %
- Taux plasmatique de peptides natriurétiques type B (BNP)  $\geq$  150 pg/ml

Ou un taux de NT-proBNP  $\geq$  600 pg/ml

Ou un BNP  $\geq$  100 pg/ml ou un NT-proBNP  $\geq$  400 pg/ml chez les patients hospitalisés dans les 12 mois précédents l'inclusion.

- Traitement stable depuis au moins 4 semaines avec IEC ou ARA II à dose équivalente, à 10 mg deux fois par jour d'énalapril, un  $\beta$ -bloquant et un antagoniste de l'aldostérone.

#### ❖ CRITERES DE NON INCLUSION :

- Antécédents d'hypersensibilité ou d'allergie à un des traitements utilisés dans l'étude
- Intolérance aux IEC ou ARA II aux doses cibles
- Antécédents d'angioedèmes
- PAS < 100 mmHg lors de la sélection ou PAS < 95 à la randomisation
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ou une diminution de 25% du DFG entre la sélection et la randomisation
- Taux de K<sup>+</sup> > 5,2 mmol/l à la sélection et taux > 5,4 mmol/l à la randomisation
- Autres comorbidités cardiaques
- Insuffisance hépatique

#### ❖ PROTOCOLE :

- Sélection : 10 513 patients
- Pré-inclusion (Run-in) en simple aveugle
  - Les patients ont reçu successivement les deux molécules testées : dans un premier temps Enalapril à la dose de 10 mg deux fois par jour pendant 2 semaines puis Sacubitril – Valsartan à la dose initiale de 100 mg deux fois par jour puis 200 mg deux fois par jour pendant 4 à 6 semaines.
  - Cela a permis d'obtenir les profil d'effets indésirables pour les traitement administrés aux doses cibles.
    - Les effets secondaires ont été la toux, l'hyperkaliémie, l'altération de la fonction rénale et l'hypotension. Soit 477 patients (12%) ont arrêté l'étude avant la randomisation.
- Les patients n'ayant pas présenté d'effets secondaires inacceptables aux doses cibles, ont ensuite été **randomisés en double aveugle** en deux groupes.  
8 442 patients ont été randomisés parmi lesquels 4 187 ont reçu LCZ696 à 200 mg deux fois par jour et 4 212 ont reçu Enalapril à 10 mg deux fois par jour.

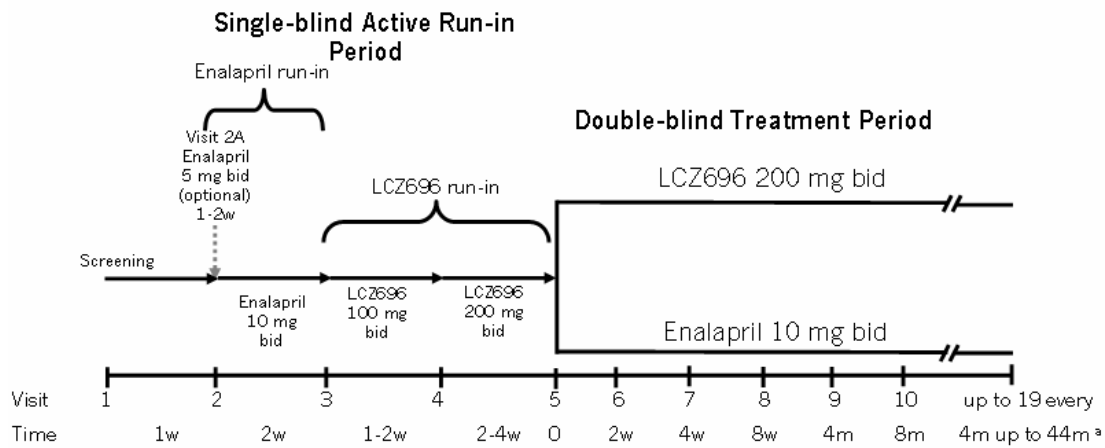


Figure 19 : Déroulement de PARADIGM-HF, Laboratoire Novartis

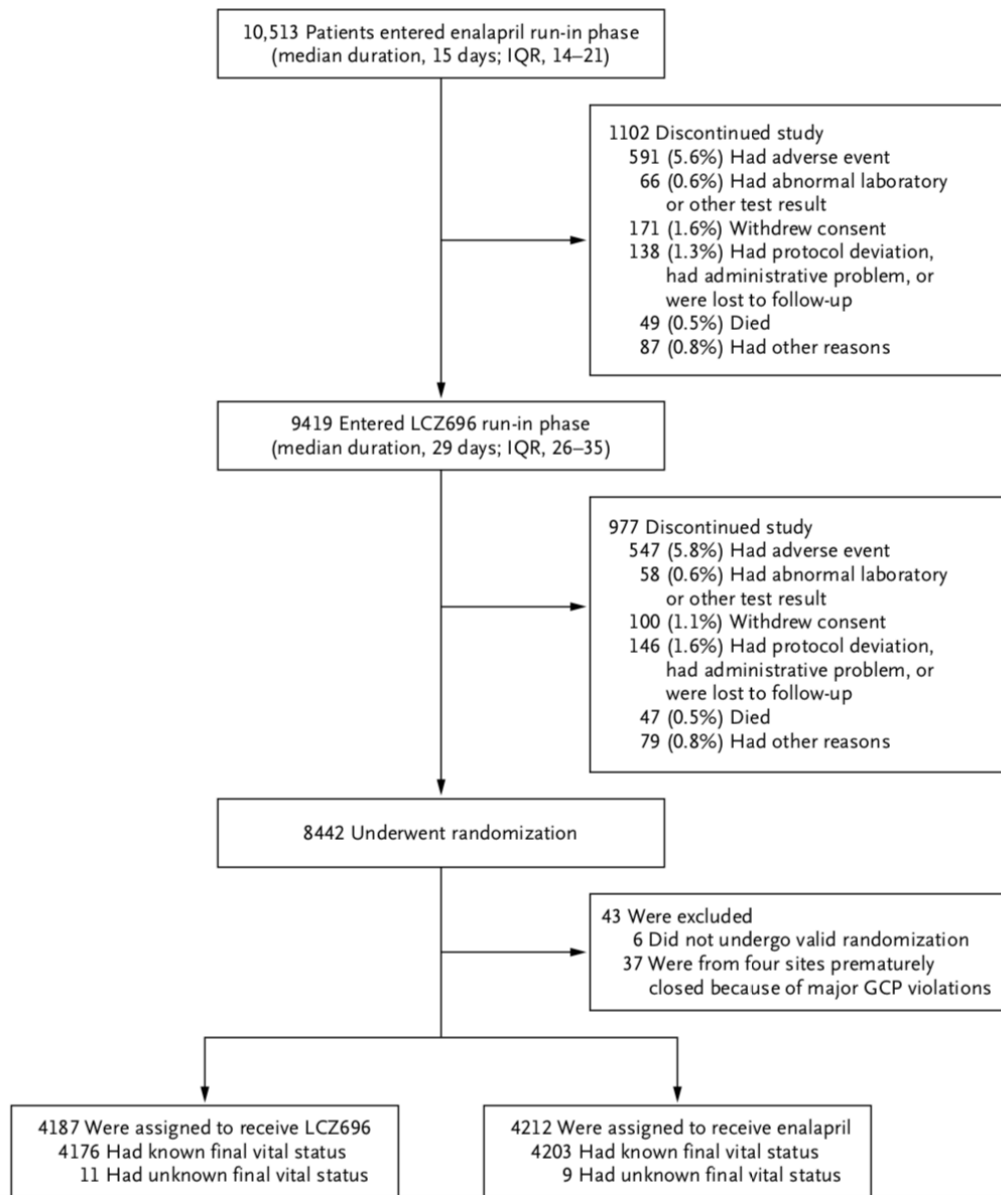


Figure 20 : Evolution de l'étude PARADIGM-HF, Laboratoire Novartis

❖ **CRITERES D’EVALUATION :**

- **Critère de jugement principal :** décès cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque
- **Critère de jugement secondaire :**
  - Délai de survenue d’un décès de toute cause
  - Différence entre la valeur de référence et la valeur à 8 mois du score clinique global du questionnaire KCCQ indiquant les symptômes et les limitations physiques associés à l’IC
  - Le délai de survenu d’une fibrillation atriale
  - La survenue d’une détérioration de la fonction rénale

*8.2 Inclusion des patients (64)*

Caractéristiques	LCZ696 (N= 4187)	Énalapril (N=4212)
Âge (années)	63,8 ± 11,5	63,8 ± 11,3
Sexe féminin (nombre- (%))	879 (21,0%)	953 (22,6%)
Pression artérielle systolique (mmHg)	122 ± 15	121 ± 15
Fréquence cardiaque (battement/min)	72 ± 12	73 ± 12
Créatinine sérique (mg/dl)	1,13 ± 0,3	1,12 ± 0,3
Cardiomyopathie ischémique (nombre (%))	2506 (59,9%)	2530 (60,1%)
Fraction d’éjection ventriculaire gauche (%)	29,6 ± 6,1	29,4 ± 6,3
NT-BNP (EIQ) pg/ml	255 (155-474)	251 (153-465)
NT-pro BNP (EIQ) pg/ml	1631 (885-3154)	1594 (886-3305)

<b>Classe fonctionnelle NYHA (%)</b>		
Classe I	180 (4,3%)	209 (5,0%)
Classe II	2998 (71,6%)	2921 (69,3%)
Classe III	969 (23,1%)	1049 (24,9%)
Classe IV	33 (0,8%)	27 (0,6%)

<b>Antécédents médicaux – nombre (%)</b>		
Hypertension	2969 (70,9%)	2971 (70,5%)
Diabète	1451 (34,7%)	1456 (34,6%)
Fibrillation atriale	1517 (36,2%)	1574 (37,4%)
Hospitalisation pour insuffisance cardiaque	2607 (62,3%)	2667 (63,3%)
Infarctus du myocarde	1818 (43,3%)	1816 (43,1%)
Accident vasculaire cérébral	355 (8,5%)	370 (8,8%)
Utilisation d'IEC avant l'étude	3266 (78,0%)	3266 (77,5%)
Utilisation d'ARA II avant l'étude	929 (22,2%)	963 (22,9%)

*Figure 21 : Tableau présentant les caractéristiques des patients à l'inclusion*

### 8.3 Résultats de l'étude

- Les critères de jugement principaux incluent le décès cardiovasculaire ou une première hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

- Les critères de jugement secondaires sont :

- le décès du patient pour toute autre cause
- la différence entre la valeur de référence et la valeur à 8 mois du score clinique global du questionnaire KCCQ (Kensas City Cardiomyopathy Questionnaire)
- le délai d'un nouvel épisode de fibrillation atriale
- le délai d'apparition d'une première détérioration de la fonction rénale (qui a été définie comme une insuffisance rénale en stade terminal ou une diminution du DFG d'au moins 50%)

	Groupe LCZ696	Groupe Enalapril
Décès d'origine cardiovasculaire ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque	914 patients (21,8%)	1117 patients (26,5%)
Décès d'origine cardiovasculaire	558 patients (13,3%)	693 patients (16,5%)
Re-hospitalisation pour insuffisance cardiaque	537 patients (12,8%)	658 patients (15,6%)
Nombre total de décès	711 patients (17,0%)	835 patients (19,8%)
Nouvelle fibrillation atriale	84 patients	83 patients
Dégradation de la fonction rénale	94 patients	108 patients
Evolution vers une insuffisance rénale de stade terminal	8 patients	16 patients

Figure 22 : Comparaison des résultats des deux groupes (LC696 VS Enalapril)



#### 8.4 Tolérance

Evènement	LCZ696 (N = 4187 patients)		Enalapril (N = 4212 patients)	
	Hypotension	588 (14,0%)		388 (9,2%)
Créatinine sérique élevée	≥ 2,5 mg/dl	139 (3,3%)	≥ 2,5 mg/dl	188 (4,5%)
	≥ 3,0 mg/dl	63 (1,5%)	≥ 3,0 mg/dl	83 (2,0%)
Potassium sérique élevé	> 5,5 mmol/l	674 (16,1%)	> 5,5 mmol/l	727
	> 6,0 mmol/l	181 (4,3%)	> 6,0 mmol/l	236 (5,6%)
Toux	474 (11,3%)		601 (14,3%)	

Figure 23 : Comparaison des évènements indésirables au cours du traitement, Laboratoire Novartis

#### 8.5 Conclusion

L'étude PARAGIM-HF a démontré de manière significative que l'association LCZ696 est plus efficace que énalapril pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Le LCZ696 a également eu de meilleurs résultats pour réduire le risque de décès toutes causes, ainsi que les symptômes et les limitations physiques liés à l'insuffisance cardiaque.

D'une manière générale, moins de patients ont arrêté leur traitement à cause d'un effet indésirable dans le groupe LCZ696 que celui de énalapril. Il faut néanmoins noté le taux important de patients traités par LCZ696 présentant une hypotension.

## I. Stratégie thérapeutique de l'IC systolique selon la Société Européenne de Cardiologie (2016) (70)

Un nouvel algorithme est proposé par la Société Européenne de Cardiologie (71). Il inclut plusieurs étapes successives en fonction de la réponse du patient. La place de l'Entresto® est précisée après les résultats positifs de l'étude PARADIGM (64).

Entresto® est proposé en seconde intention chez des patients restant symptomatiques avec une fraction d'éjection réduite (FEVG < 35%) malgré la mise en place de la trithérapie classique associant IEC (ou sartan si intolérance),  $\beta$ -bloquants, et un diurétique.

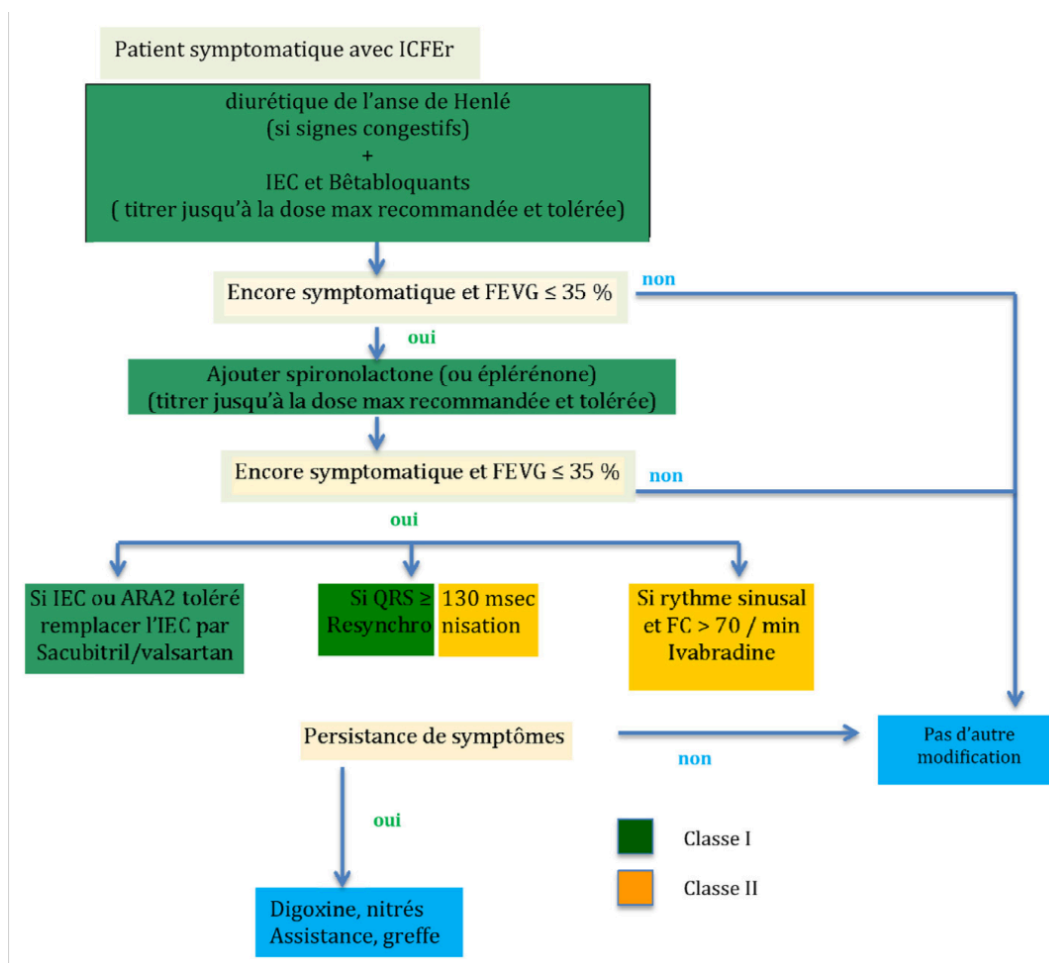


Figure 24 : Algorithme de prise en charge de l'IC avec FEVG < 35% d'après la ESC

Par ailleurs, d'autres alternatives thérapeutiques sont décrites. Elles ne sont pas exclusives les unes des autres si le patient reste symptomatique et si la FEVG reste basse. Cette approche nouvelle par étapes, prend en compte le potentiel d'amélioration clinique possible lié au changement thérapeutique. De plus, la prise en charge des comorbidités est développée avec insistance. Deux nouveautés doivent être soulignées :

- le traitement de la carence martiale, même en l'absence d'anémie
- la contre indication de la ventilation chez les patients présentant un syndrome d'apnée du sommeil.

## J. Où se trouve l'Entresto® dans le circuit du médicament en France ?

### A. De l'ATU à l'AMM

A la suite des études PARADIGM-HF, PARAMOUNT et TITRATION menées par le laboratoire Novartis Pharma, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et de produits de santé (ANSM) a accordé au laboratoire Novartis Pharma une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)(72) de cohorte pour le LCZ696 au mois d'Avril de 2015 pour l'indication suivante (73) :

« Traitement chez l'adulte de l'insuffisance cardiaque avec dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection ventriculaire gauche  $\leq 40$  %) symptomatique :

- o de classe fonctionnelle NYHA II ayant présenté au moins 2 hospitalisations pour décompensation cardiaque dans l'année documentée par une NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml (ou BNP  $\geq 100$  pg/ml) ou l'utilisation de diurétiques IV,
- o ou de classe fonctionnelle NYHA III-IV,

insuffisamment contrôlée par les thérapeutiques non médicamenteuses (chirurgie, resynchronisation cardiaque, ...) ou médicamenteuses bien conduites : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou antagonistes du récepteur de l'angiotensine II, diurétiques et bêtabloquants.

La posologie de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion ou de l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II devra être à la dose maximale recommandée (patient en classe NYHA II) ou au moins à 50% de la dose recommandée pour les patients en classe NYHA III-IV ou les patients en classe II avec des manifestations limitant l'utilisation de la dose maximale, comme l'hypotension orthostatique. »

Rappelons qu'une ATU permet l'utilisation exceptionnelle de spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et ne faisant pas l'objet d'un essai clinique. Des conditions particulières doivent être respectées :

- les spécialités sont destinées à traiter ou diagnostiquer des maladies graves ou rares
- il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché
- leur efficacité et leur sécurité d'emploi sont présumées en l'état des connaissances scientifiques et la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différées.

Dans le cas de l'Entresto®, l'ATU est dite de cohorte, c'est à dire qu'elle concerne un médicament dont l'efficacité et la sécurité d'emploi sont fortement présumées. Elle permet de toucher un groupe, ou sous groupe de patients traités et surveillés, suivant des critères définis dans un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information.

Une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché a été soumise l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 16 Décembre 2014. Le LCZ696 a obtenu une AMM européenne centralisée le 19 Novembre 2015 sous la dénomination ENTRESTO®. L'ATU de cohorte a pris fin le 4 Janvier 2016. A la fin de l'année 2017, la spécialité Entresto® était délivrée et remboursée dans le cadre de l'AMM en Allemagne, Autriche, Royaume Uni, Danemark, Finlande, Norvège, Suède, Suisse ; ainsi qu'aux Etats Unis et au Canada.

En France, Entresto® est actuellement sous le régime post-ATU et doit être examiné par la Commission de transparence, la commission d'Evaluation économique de la santé publique (CEESP) et enfin par le Comité Economique des produits de santé (CEPS) pour fixer son prix.

## **B. Délivrance d'Entresto dans le cadre de l'Article 48**

L'Article 48 de la loi du financement de la sécurité sociale (74) (Article L.162-16-5-2 du code de la sécurité sociale), permet au laboratoire, dans l'attente de la fixation du prix du remboursement, de commercialiser sa molécule et de mettre en place une dispensation par les pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées. Au sein de la PUI le service de rétrocession pourra ainsi délivrer la spécialité aux patients extérieurs de l'hôpital qui bénéficieront d'une prise en charge par la sécurité sociale.

Ainsi, LCZ696 est actuellement commercialisé au prix journalier de 5,50 euros.

## **C. Modalités de prescription**

La spécialité Entresto® appartient à la liste I. L'initiation d'un traitement par Entresto® peut être effectuée par un spécialiste (cardiologue) ou un médecin généraliste. Le renouvellement d'une ordonnance peut être réalisé par un généraliste.

## **D. Modalités de délivrance**

Entresto® étant à ce jour, toujours en post - ATU, il est délivré, dans le cadre de l'Article 48 de la loi du financement de la sécurité sociale, uniquement par les services de rétrocession des PUI.

## IV. ENTRESTO® : EVOLUTION OU REVOLUTION ?

Bien que l'étude PARADIGM ait démontré une réduction significative en terme de morbi-mortalité des patients traités par Entresto®, l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) évalué par les autorités sanitaire en France reste mineure (ASMR IV).

Deux ans après l'obtention de l'AMM en France, la molécule est encore en attente de la fixation de son prix du remboursement. Elle est actuellement commercialisée dans le cadre de l'Article 48 de la loi du financement de la sécurité sociale afin de permettre une dispensation exclusivement par les pharmacies à usage intérieur (PUI) autorisées.

Par ailleurs, il est important de souligner que cette molécule est soumise à un schéma thérapeutique complexe incluant un arrêt programmé de l'IEC et une augmentation progressive des doses exigeant une surveillance biologique des patients (titration). Enfin, en raison des effets secondaires notamment de l'hypotension, une surveillance clinique accrue est préconisée.

A notre connaissance, aucune étude n'a évalué le respect des modalités de prescription proposées par les Autorités de Santé et le laboratoire Novartis.

## **PARTIE 2 : TRAVAUX PERSONNELS**

---

## I. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Notre travail se définit en trois parties :

- Dans un premier temps, nous avons réalisé une **étude rétrospective sur une durée de 22 mois au sein du service de rétrocession de l'hôpital de la Conception de Marseille**. Le but est d'analyser les prescriptions d'Entresto® dans la « vie réelle » et de comparer les résultats obtenus avec les données observées dans les essais cliniques, comme l'essai PARADIGM notamment sur le schéma de prescription de Sacubitril/Valsartan et les caractéristiques démographiques des patients.
- Dans un second temps, nous avons mené une **enquête au sein des autres PUI régionales** afin d'établir une cartographie de la dispensation d'Entresto® en PACA.
- Enfin, nous avons préparé la sortie de rétrocession d'Entresto® grâce à des documents de synthèse destinés aux pharmaciens de ville et aux patients, afin d'optimiser le passage en ville de la molécule et éviter les ruptures de traitement.

## II. PREMIERE PARTIE : ETUDE RETROSPECTIVE DES PRESCRIPTIONS D'ENTRESTO® A LA RETROCESSION DE L'HOPITAL DE LA CONCEPTION

### A. Matériels et méthodes

Nous avons extrait les données à partir du logiciel PHARMA utilisé au sein des hôpitaux de l'APHM. PHARMA sert d'interface entre les médecins et les pharmaciens dans la mise en place des traitements pharmacologiques et leur validation pharmaceutique. Le logiciel permet également, via le module de « rétrocession », la saisie des ordonnances et la traçabilité des produits dispensés, ainsi que la facturation aux caisses de sécurité sociale à travers le logiciel PASTEL. Les données couvrent la période de Janvier 2016 à Octobre 2017.

Cette étude inclut tous les patients ayant bénéficié d'une délivrance de la spécialité Entresto® durant la période de Janvier 2016 à Octobre 2017, à la Pharmacie de l'hôpital de la Conception.



## B. Résultats

### 1. Données démographiques

238 patients ont reçu cette molécule prescrite à des posologies différentes. La population est composée majoritairement d'hommes (n = 192), qui représentent 81% des inclusions.

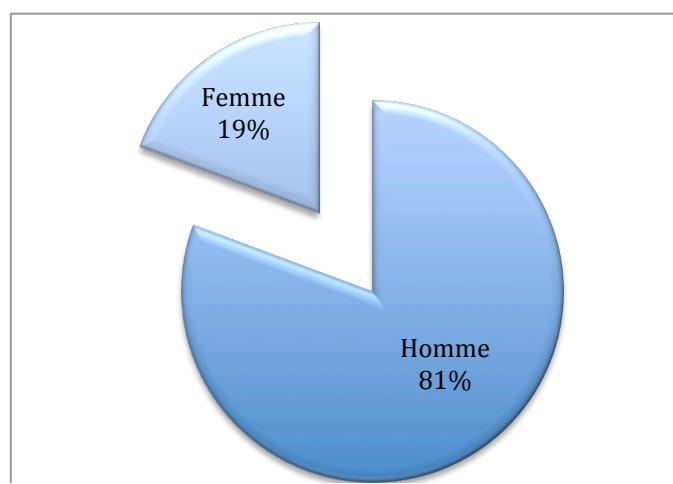


Figure 24 : Répartition homme/femme au sein de la population

L'âge moyen de cette population est de  $69 \pm 13$  ans. Les âges extrêmes sont respectivement 25 et 92 ans. Près de 30 % des patients ont un âge compris entre 70 et 80 ans.

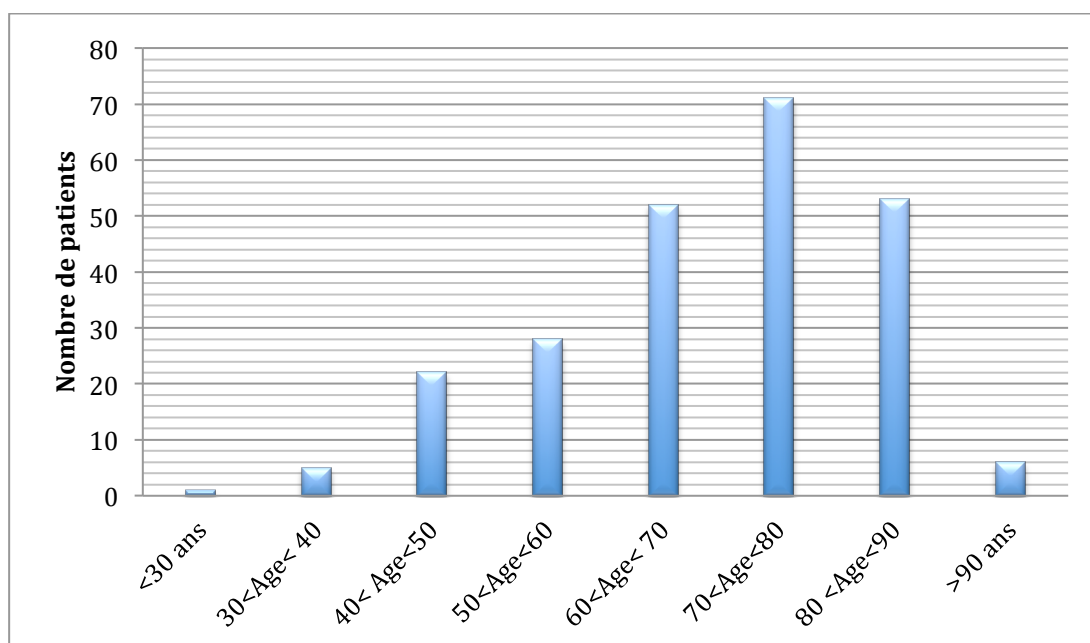
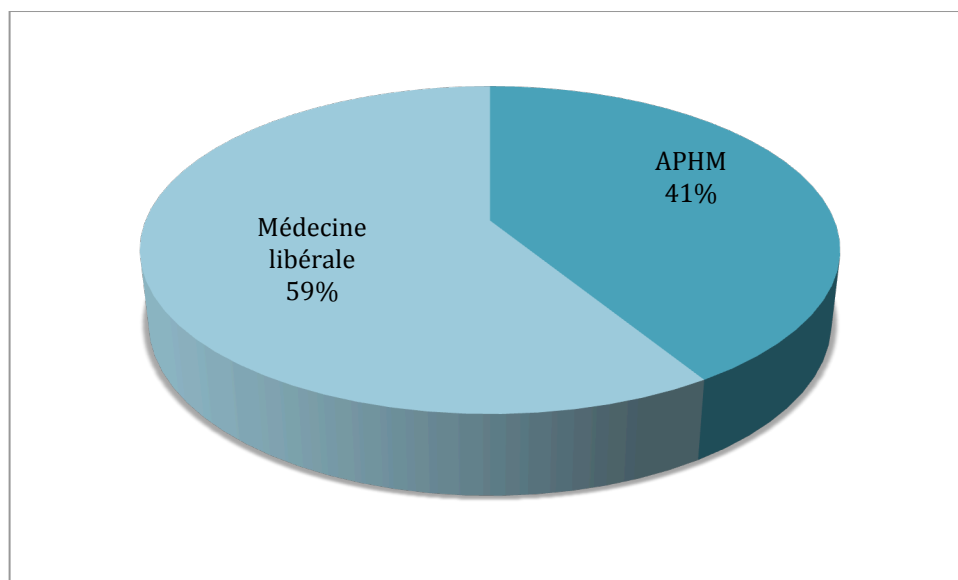


Figure 25 : Répartition de la population en fonction de l'âge

Parmi eux, 98 patients (soit 41 %) sont pris en charge par un cardiologue de l'APHM. La majorité (n= 140, soit 59%) s'est présentée avec une ordonnance provenant d'un spécialiste libéral ou d'une structure privée.



*Figure 26 : Répartition en fonction des prescripteurs*

## 2. Etudes des différents schémas de prescription

On peut distinguer plusieurs groupes à travers les différents schémas de prescription. Dans un premier temps, il faut distinguer :

- Un premier groupe avec les patients ayant bénéficié d'une unique délivrance d'Entresto® à la rétrocession (n= 80).
- Un second groupe ayant bénéficié d'un dosage stable à 24mg/26mg ou 49mg/51mg sur plusieurs mois (n = 62).
- Un troisième groupe regroupant les patients pour lesquels le clinicien a du adapter le dosage au cours du temps (n = 21) en fonction de la tolérance de la molécule.
- Un quatrième groupe, le plus important, (n= 73) correspond à la stratégie de prise en charge préconisée par l'AMM, basée sur des dosages croissants pour atteindre la dose cible de 97mg/103mg.
- Enfin un dernier groupe peut être représenté par d'autres schémas de prescription hors AMM : dosage différent le matin et le soir (n = 2) ou posologie avec 1 prise / jour (n= 2).

## 2.1 Perdus de vue : Patients ayant bénéficié d'une seule délivrance

Pour 80 patients sur 238, une seule délivrance a été réalisée. Cela concerne un tiers des patients. Parmi eux, 72% vivent dans les Bouches du Rhône. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'absence de suivi, notamment l'origine géographique. Les patients peuvent être originaires d'autres départements et les autres délivrances ont pu être réalisées par leur PUI de proximité. Cela concerne 28% des patients. De même, onze autres rétrocessions sont susceptibles de dispenser Entresto® dans les Bouches du Rhône. Dans Marseille intra-muros nous retrouvons d'autres structures habilitées à dispenser ce médicament comme l'hôpital Européen, l'hôpital privé de Claival, l'hôpital de Saint Joseph...

De plus, nous pouvons émettre l'hypothèse que la majorité des patients de ce groupe se sont probablement présentés à la rétrocession dans le cadre d'une initiation de traitement. Cela pourrait expliquer pourquoi la majorité des patients de ce groupe (71%) ont reçu majoritairement le plus faible dosage.

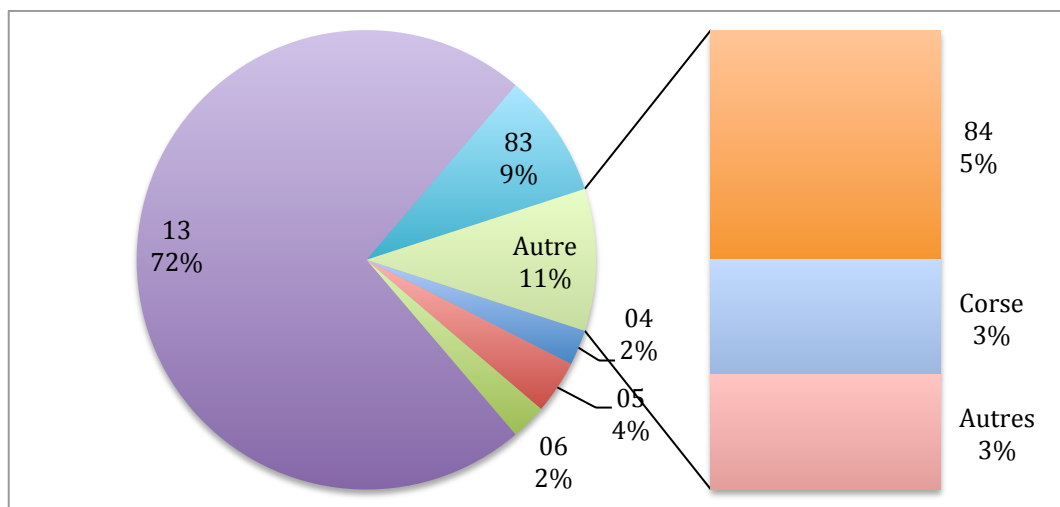


Figure 27 : Répartition des patients ayant bénéficié d'une seule délivrance en fonction de leur origine géographique

Au total, nous dénombrons 43 rétrocessions en PACA qui dispensent Entresto®

L'âge moyen de ces patients est de  $68 \pm 14$  ans.

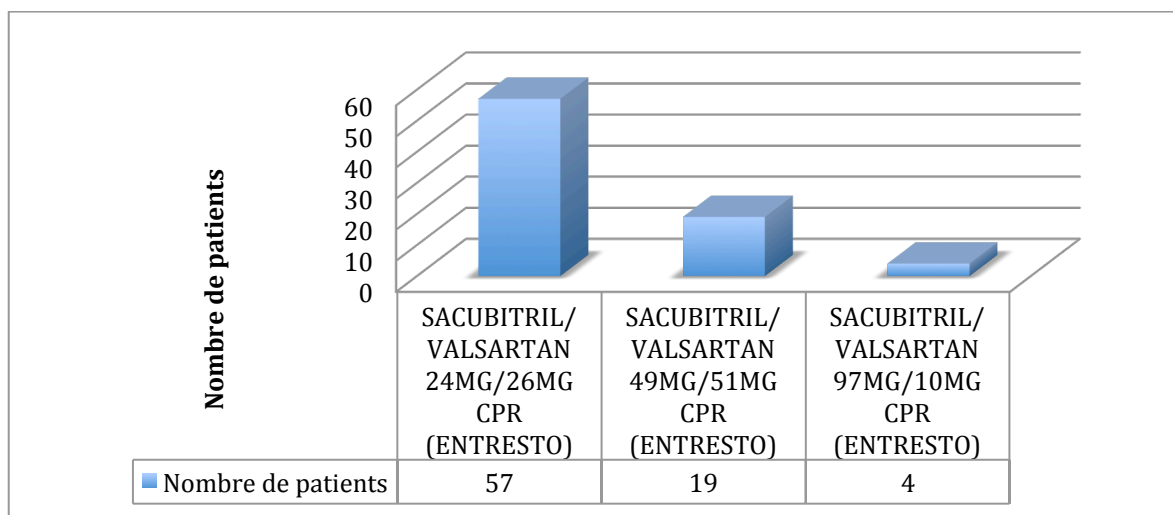


Figure 28 : Répartition des dosages de Sacubitril/Valsartan parmi les délivrances uniques

## 2.2 Deuxième groupe : Patients ayant bénéficié d'un dosage stable à 24mg/26mg ou 49mg/51mg sur plusieurs mois

Protocole	Evolution du dosage	Nombre de patients par protocole
1	Traitement > 2 mois par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg	46
2	Traitement > 2 mois par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	16

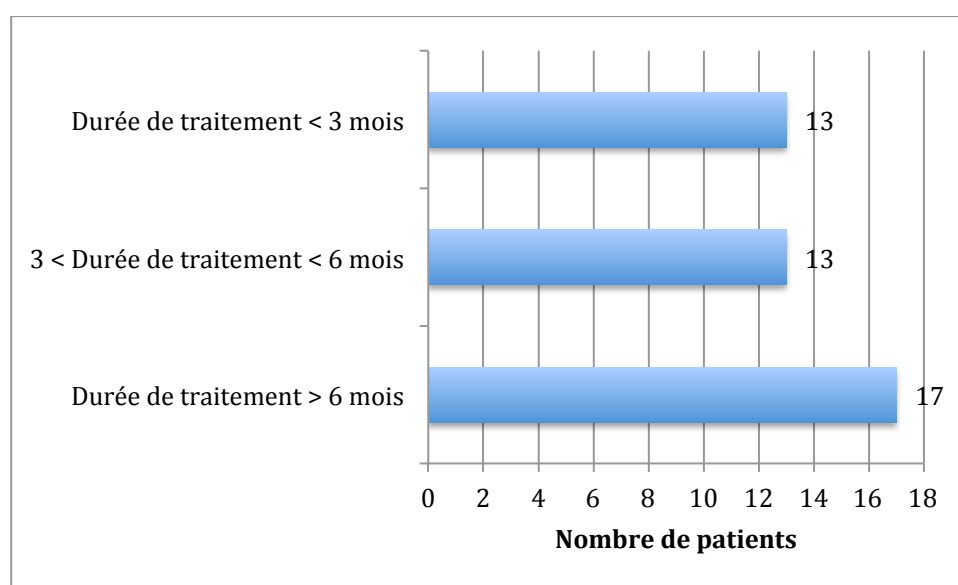
Ce groupe correspond à 26% de la population globale de notre étude.

### • Traitement pendant plus de 2 mois par Sacubitril/Valsartan au dosage 24mg/26mg

46 patients ont bénéficié pendant plus de 2 mois, d'un dosage Entresto® à 24mg/26mg. La moyenne d'âge de ces patients est de 76,9 ± 18 ans. Ce groupe inclut les 4 patients nonagénaires de l'étude. 26 patients sont âgés de moins de 80 ans, et 16 ont un âge compris entre 80 et 90 ans.

La durée moyenne de traitement en Novembre 2017 était de 6,2 mois. 17 patients (soit 37 %) ont bénéficié de plus de 6 mois de traitement, ce qui est en faveur d'une bonne tolérance de ce dosage. Cependant cette posologie ne représente ni la posologie initiale recommandée, ni la posologie optimale. Cette dose faible (24mg/26mg) avec deux prises par jour est recommandée chez les patients prenant initialement un IEC ou un ARA à faible dose, ou en cas de problèmes de tolérance (PAS < 95mmHg, hypotension symptomatique, hypokaliémie ou altération de la fonction rénale).

L'âge moyen de ce groupe de patient, 77 ans, peut expliquer les difficultés rencontrées par les prescripteurs pour augmenter les doses journaliers : insuffisance rénale plus fréquente, hypotension symptomatique plus marquée après 75 ans.



*Figure 29 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu uniquement Sacubitril/Valsartan au dosage 24mg/26mg*

**• Traitement pendant plus de 2 mois par Sacubitril/Valsartan au dosage 49mg/51mg**

Seulement 16 patients ont bénéficié de cette posologie. L'âge moyen est 10 ans plus jeune que celui du groupe précédent :  $67 \pm 10$  ans. Un seul patient est âgé de plus de 80 ans.

Aucun patient n'a suspendu son traitement à l'issue du premier mois, mais 2 d'entre eux ont arrêté avant 3 mois. Il faut souligner, bien que l'effectif soit extrêmement réduit, que 50% des patients ont poursuivi leur traitement au delà de 6 mois.

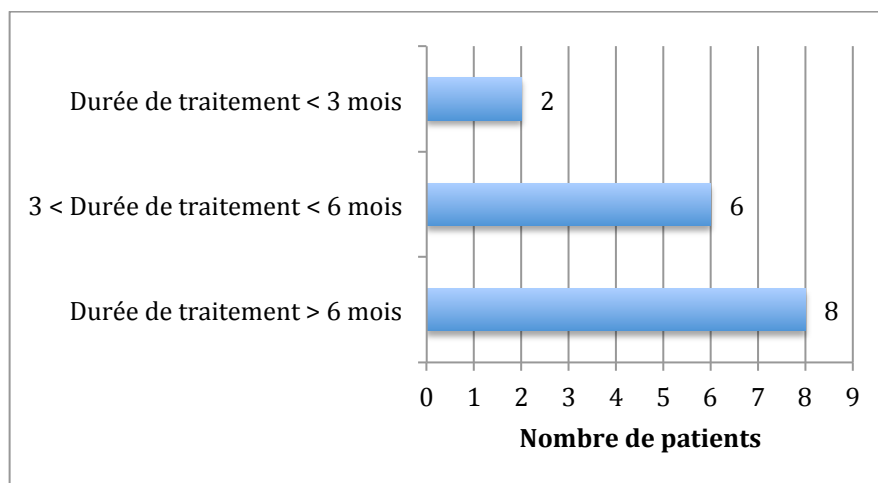


Figure 30 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu uniquement Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg

### 2.3 Troisième groupe : Patients pour lesquels le clinicien a dû adapter la posologie au cours du temps

Evolution du dosage			Nombre de patients par protocole
Traitement par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg		2
Trt par Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg		1
Trt par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg	11
Traitement par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	5
Traitement par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	2

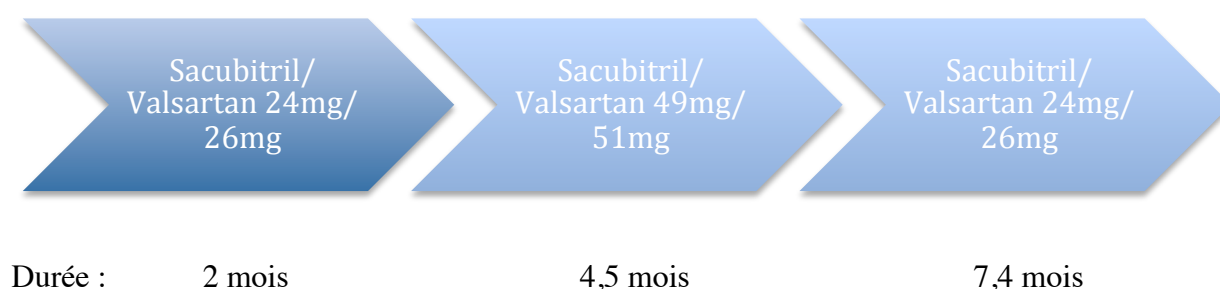
Ce groupe correspond seulement à 9% de notre population globale.

Nous avons regroupé sous la même entité les patients ayant eu au cours des mois de traitement des alternances de dosages importantes.

L'âge moyen des patients est de  $74 \pm 10$  ans.

Nous avons pu remarquer que les paliers entre deux dosages pouvaient être plus longs dans notre cohorte (entre 6 et 33 semaines) que dans l'essai PARADIGM (2 à 4 semaines).

↳ Exemple de 4 patients qui ont reçu en alternance les dosages suivants :



#### *2.4 Quatrième groupe : Patients où la stratégie de prise en charge correspond aux recommandations préconisées par l'AMM*

Ce groupe rassemble 31% de notre cohorte, soit le groupe le plus important, exception faite du groupe ayant bénéficié d'une seule délivrance.

Hormis, 6 patients appartenant au groupe 3 ayant atteint transitoirement le palier de dosage 97mg/103mg, seuls 41 patients de ce groupe ont pu atteindre le dosage optimum, soit 97mg/103mg ce qui ne représente que 17% de notre cohorte (26% en excluant les patients ayant eu une seule délivrance). Ce taux est très faible au regard des patients de l'étude PARADIGM dont la dose moyenne en fin d'étude était de 375 mg (soit proche de 400mg).

La question du bénéfice pour le patient qui reçoit un dosage faible ou intermédiaire de Sacubitril/Valsartan peut se poser.

Evolution du dosage		Nombre de patients par protocole	
Traitement par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	32	
Traitement par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg	18	
Trt par Sacubitril/Valsartan 24mg/26mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 49mg/51mg	→ Puis par Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg	23

• Traitement Sacubitril / Valsartan initié au dosage 24mg/26mg puis 49mg/51mg :

Cette évolution de dosage est un des protocoles recommandés par la HAS. Seulement 32 patients ont suivi ce protocole. L'âge moyen est de  $71,4 \pm 11$  ans. En Novembre 2017, 21 patients (soit 65%) parmi les 32 étaient traités depuis 6 mois.

Le temps moyen de traitement par la plus faible combinaison est de 2,8 mois.

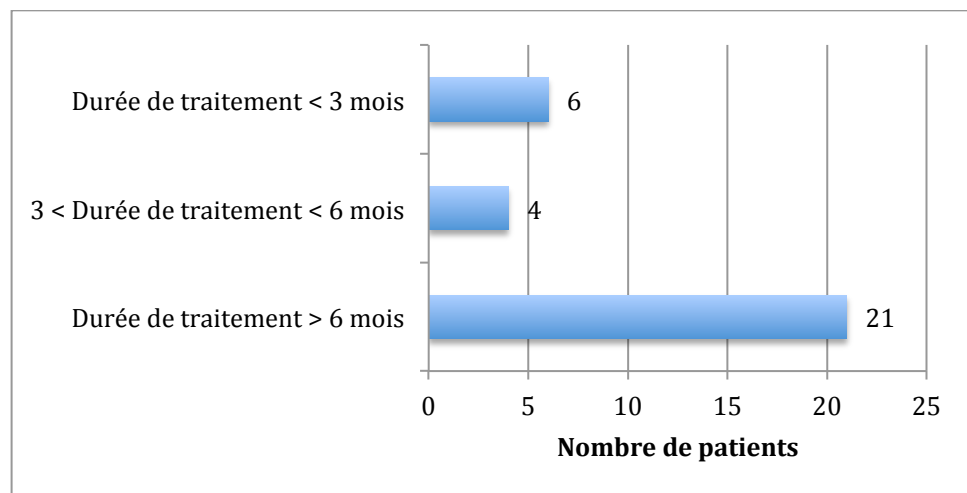


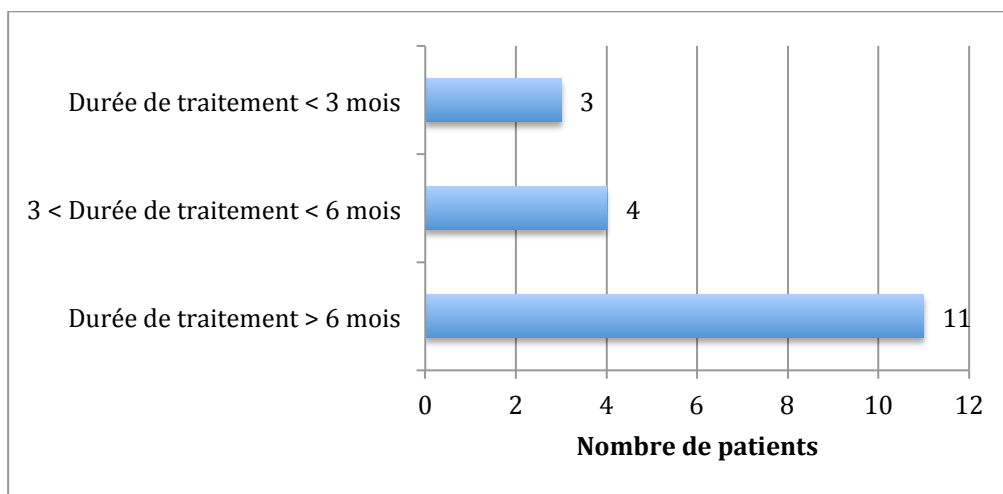
Figure 31 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu Sacubitril / Valsartan 24mg/26mg puis Sacubitril / Valsartan 49mg/51mg



**• Traitement Sacubitril / Valsartan initié au dosage 49mg/51mg puis 97mg/103mg**

Ce protocole est préconisé par l'AMM. 18 patients ont reçu cette combinaison. L'âge moyen est significativement plus jeune que dans les schémas précédents :  $61 \pm 14,5$  ans. Seuls, deux patients sont âgés de plus de 80 ans.

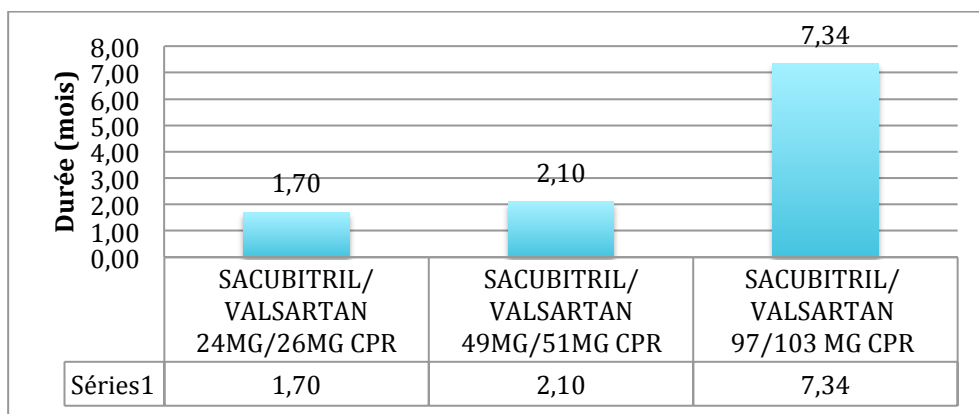
10 % des patients (soit 55% de ce groupe) ont bénéficié de plus de 6 mois de traitement. En moyenne les patients ont été traités pendant 1,8 mois au dosage 49mg/51mg avant de passer à la posologie supérieure.



*Figure 32 : Répartition de la durée de traitement des patients ayant reçu Sacubitril / Valsartan 49mg/51mg puis Sacubitril/Valsartan 97mg/103mg*

**• Traitement par Sacubitril / Valsartan initié à 24mg/26mg puis passage au dosage 49mg/51mg puis augmenté à 97mg/103 mg**

23 patients ont bénéficié de ce traitement en trois temps. L'âge moyen est de  $67 \pm 13$  ans. Aucun nonagénaire n'a bénéficié de ce protocole, 87% des patients ont moins de 80 ans. Seulement trois patients (12,5%) ont arrêté leur traitement, respectivement après 4, 6 et 7 mois. Le temps passé sous la posologie 49mg/51mg est comparable au groupe précédent respectivement 1,8 et 1,7 mois.



*Figure 33 : Durée moyenne sous chaque dosage pour cette cohorte de patient*

Dans cet exemple, les périodes que nous retrouvons entre deux dosages sont proches du délai préconisé par l'AMM.

### *2.5 Cinquième groupe : Autres schémas de prescription hors AMM*

Nous avons pu constater une prescription d'une seule prise par jour d'Entresto® chez deux patients. Le dosage était le plus faible soit 24mg/26mg. La prescription a été revue après contact téléphonique avec le médecin, à deux prises par jour.

Autre situation : la prescription de deux dosages différents matin et soir. Après contact téléphonique, la prescription a été validée pour les deux patients qui n'auraient pas toléré le doublement des doses à cause d'une hypotension symptomatique.

### III. DEUXIEME PARTIE : ENQUETE SUR L'ENTRESTO® AUPRES DES RETROCESSIONS DE LA REGION PACA

Entresto® est actuellement dispensé uniquement par les rétrocessions des pharmacies hospitalières. Ce qui peut être un frein important à l'accès aux soins, d'autant que le traitement concerne des patients insuffisants cardiaques dont la qualité de vie est altérée et leur mobilité réduite. Nous nous sommes donc intéressés à la facilité d'accès à Entresto® pour les patients. Quelles organisations pharmaceutiques sont proposées aux patients de la région ? La mise en place d'un lien hôpital-ville a-t-il été anticipé en vue d'une possible commercialisation dans le réseau officinal ?

#### A. Matériels et Méthodes

Le questionnaire d'enquête a été réalisé à l'aide du site <https://www.surveymonkey.com>. Il comprend 17 questions (cf annexe 1). Il a été diffusé par email auprès des 43 pharmaciens hospitaliers de la région PACA disposant d'une rétrocession. Le logiciel Excel a permis l'exploitation des réponses.

#### B. Résultats

Vingt-sept PUI au sein de la région PACA ont répondu au questionnaire sur la dispensation d'Entresto® ainsi que sur leur organisation autour de cette molécule pour faciliter l'accès aux patients. Les résultats sont regroupés dans un tableau (cf annexe 2)

L'ensemble des PUI ont référencé Entresto® dans leurs stocks. Une bonne couverture de l'offre de soin au niveau régional a pu être constatée. Il est intéressant d'observer que les rétrocessions de petites structures dispensent des produits à la vente au public. En effet la proximité est un critère majeur pour permettre l'adhésion et l'observance du patient.

Ce maillage régional reste pour certaines zones très distendu si nous le comparons au réseau offert par les officines de ville.

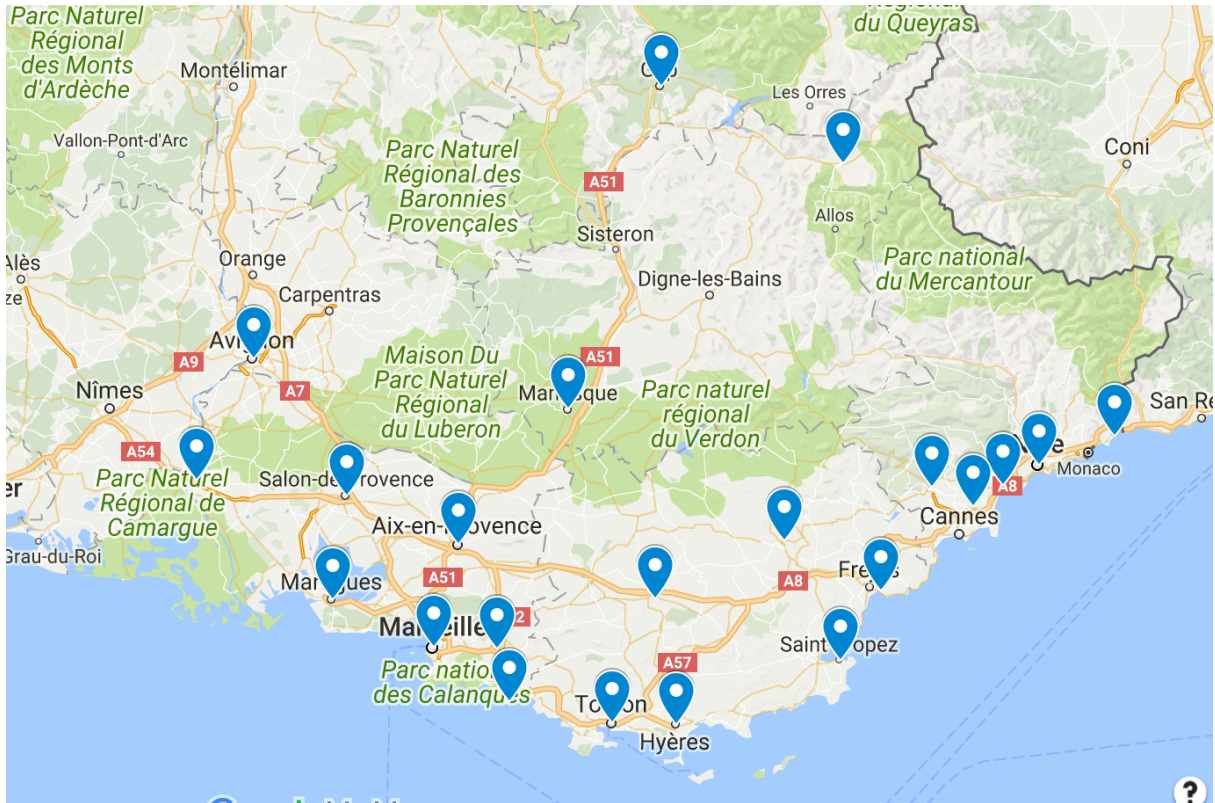


Figure 34 : Carte présentant les différentes PUI qui dispensent Entresto(r) au niveau PACA

Selon la PUI, le nombre de patient suivi est très variable. Un écart d'un facteur 10 peut être observé. Dans les villes comme Apt, Barcelonnette, Embrun et Menton nous retrouvons moins de 10 patients traités alors que de grandes villes comme Marseille, Martigues, Aix en Provence et Toulon enregistrent plus de 100 patients suivis chaque mois.

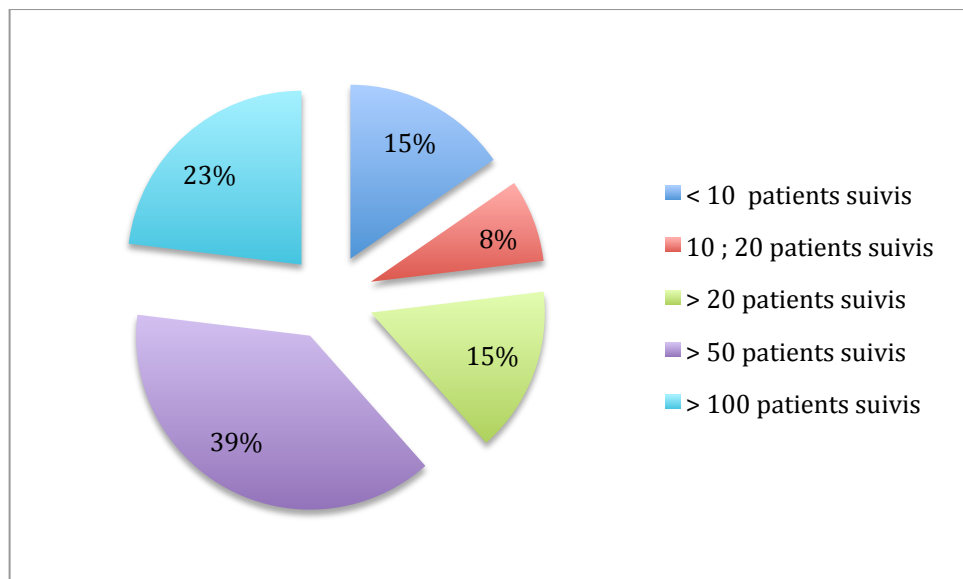


Figure 35 : Répartition du nombre de patients

Nous avons étudié les horaires d'ouverture des PUI. La plage horaire est variable entre 2-4 heures dans la journée à 8-10 heures pour les gros centres.

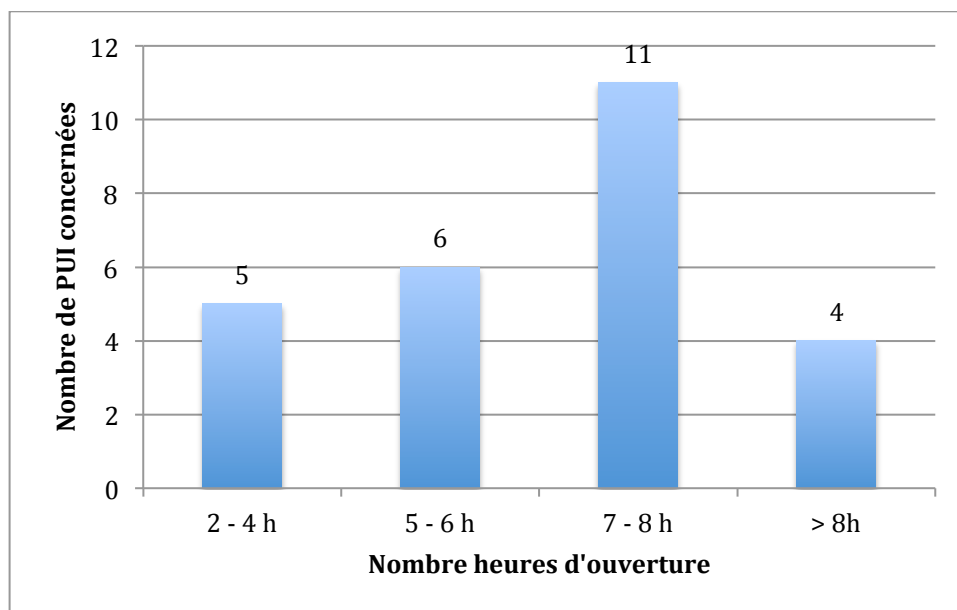


Figure 36 : Répartition des heures d'ouverture des PUI en PACA

Enfin, en ce qui concerne les prescriptions d'Entresto®, notre enquête met en évidence que le prescripteur initial peut être aussi bien un cardiologue hospitalier, qu'un cardiologue de ville. Le généraliste n'est jamais initiateur du traitement. Pour le renouvellement, celui-ci est majoritairement réalisé par le cardiologue de ville ou le généraliste.

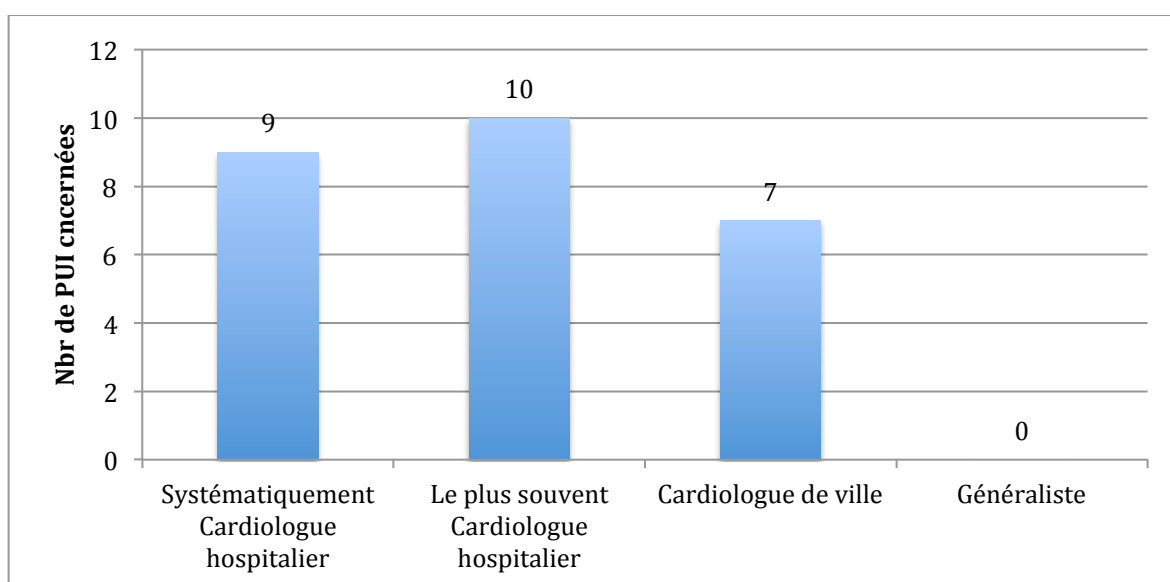


Figure 37 : Répartition des prescripteurs initiaux d'Entresto

Nous avons demandé aux pharmaciens, le nombre de patients ayant atteint le dosage cible (97mg/103mg). La moyenne des patients ayant atteint celui-ci est de 33 %. Ce qui est plus élevé que dans notre file active (17%).

Par ailleurs, comme nous avons pu le constater au sein de notre cohorte, chaque pharmacien a relevé au cours du questionnaire des anomalies de prescriptions : les posologies ou dosages présents sur l'ordonnance ne suivent pas les recommandations de prescription. L'initiation au dosage le plus faible (24mg/26mg) est mentionné par la quasi-totalité des pharmaciens interrogés. Ensuite nous retrouvons :

- Prescription de deux posologies différentes le matin et le soir
- Une seule prise par jour (au lieu de deux)

La dernière partie de l'enquête avait pour but de sonder les pharmacies hospitalières sur les éventuels projets mis en place avec les pharmaciens de ville dans la perspective de la sortie de rétrocession de la molécule. Ainsi, 37,5 % n'ont rien mis en place pour préparer le relais avec les officines ; 29 % y ont songé et sont intéressées par une démarche commune ; et 21 % ont déjà préparé cette sortie.

## IV. TROISIEME PARTIE : MISE EN PLACE DU LIEN HOPITAL-VILLE : ACCOMPAGNEMENT DES PATIENTS ET DES OFFICINAUX

### A. Dispositif mis en place à l'hôpital de la Conception pour la sortie de rétrocession de l'Entresto®

L'Entresto® est destiné, comme un certain nombre de produits en rétrocession à migrer vers la ville. Seule la fixation de son prix de remboursement par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) bloque sa sortie qu'il nous faut anticiper.

Deux objectifs sont à poursuivre, dès que la date de sortie en ville est connue (vingt à quarante jours avant) :

- Nous devons informer le patient du relais officinal dans la dispensation de son médicament
- Former le confrère de ville sur le médicament et lui proposer de le commander quelques jours avant le renouvellement de l'ordonnance afin d'éviter la rupture de traitement.

Plusieurs étapes doivent être réalisées en amont. Nous avons relevé auprès des patients les coordonnées de leur pharmacies de ville. Ainsi, nous prévoyons de contacter les pharmaciens par fax et/ou email pour les prévenir de leur nouveau rôle dans le suivi de leur patient et organiser le relais. L'entretien téléphonique permet de sensibiliser le pharmacien sur des points importants du médicament : contre indication avec les IEC, prise bi-journalière, prévention des hypotensions. Ce contact direct permet une implication rapide du pharmacien dans la nouvelle thérapeutique de son patient. Nous avons également rédigé une fiche de liaison qui leur sera transmise. Ce document regroupe les points essentiels à connaître sur le traitement dont bénéficie leur patient. (cf annexe 2).

Ce dispositif d'accompagnement a déjà été utilisé pour différents produits sortis de la rétrocession (Imbruvica, Erivedje, Zydelig...). Cependant cette file active ne dépassait pas 20-30 patients, ce qui n'est pas le cas d'Entresto® qui comporte plus de 200 patients.

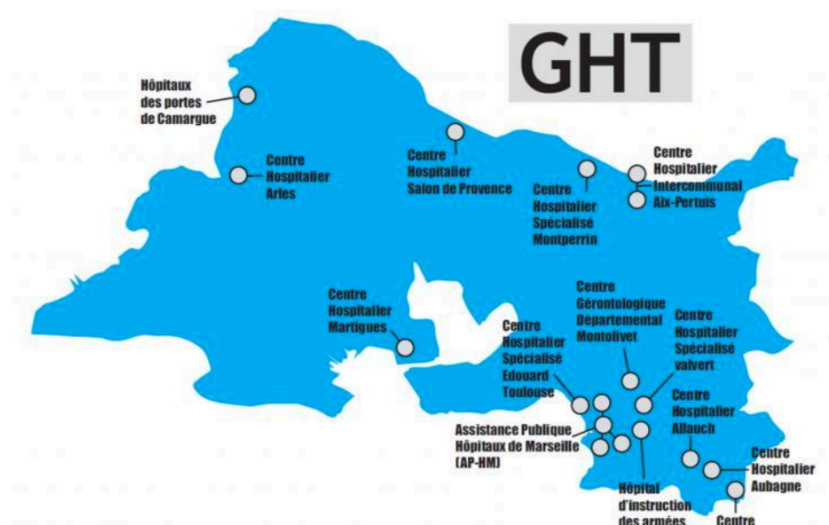
De plus, nous avons préparé une fiche d'informations destinée à accompagner les patients. L'objectif est de les informer de la date de mise à disposition de leur médicament en pharmacie de ville. Cette fiche permet également de rappeler les règles hygiéno-diététiques nécessaires au bon déroulement du traitement du patient, des conseils en cas d'oubli de prise, ou d'apparition d'effets secondaires. (cf annexe 3).

Enfin, à l'annonce de sa sortie en ville, des soirées de formation pour les officinaux seront organisées sur Marseille et animées par l'équipe de la rétrocession de l'hôpital de la Conception et les services de Cardiologie.

## B. Projet de redéploiement des activités de rétrocession dans le cadre du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT 13), cas de l'accessibilité à Entresto®

Le Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) est une stratégie collective médico-soignante prévue par l'article 107 de la loi de Santé de 2016. Son objectif est la mise en place d'un nouveau mode de coopération entre les établissements publics de santé à l'échelle d'un territoire. Le but est de garantir aux patients un meilleur accès aux soins.

Ainsi, au sein de notre département des Bouches du Rhône, treize établissements publics sont en train de s'unir pour répondre à ce nouveau projet. (75)



*Figure 38 : Treize établissements publics du 13 s'unissent*

En ce qui concerne les médicaments le but des pharmaciens, qu'il soit hospitalier ou officinaux, est de faciliter l'accès aux patients à leur traitement.

Certains médicaments disponibles uniquement en milieu hospitalier peuvent être dispensés à des patients ambulatoires dans le cadre de la rétrocession organisée par les PUI (article L5126-4 du CSP). Ces médicaments représentent environ 500 références et sont inscrits sur une liste de rétrocession (Article R5126-102 à R5126-110 du CSP).



Il s'agit de :

- Médicaments bénéficiant d'une AMM non commercialisés en ville,
- Médicaments bénéficiant d'une ATU de cohorte ou nominative ou d'une post-ATU (comme c'est le cas de l'Entresto®),
- Médicament possédant une autorisation d'importation, préparations hospitalières ou préparations magistrales hospitalières,
- Médicaments prescrits à titre dérogatoire dans le cadre de la prise en charge de la douleur chronique rebelle et de soins palliatifs (hors liste de rétrocession)

Les patients ou leurs familles doivent se présenter à la rétrocession de l'hôpital pour renouveler leur traitement, tout en conservant la dispensation des autres médicaments auprès de leurs officines de ville. Ce double circuit qui s'impose au patient tous les mois peut rapidement devenir une contrainte voire une cause de renoncement selon le patient et la thérapeutique.

L'objectif de ce projet est :

- d'une part de mutualiser les moyens au sein des huit rétrocessions pour pouvoir dispenser en tout points du département un des médicaments de la liste même si un hôpital n'a pas ou ne souhaite pas procéder au référencement de cette molécule.
- d'autre part, l'objectif est de permettre aux officines de récupérer, sous certaines conditions, le traitement dispensé en rétrocession pour épargner aux patients le déplacement.

Trois conditions :

1. Le médicament soit inscrit sur la liste de rétrocession à l'exception de :
  - les médicaments anti VIH et anti VHC (double réseau ville hôpital)
  - les médicaments à conservation entre 2 et 8 °C
  - les médicaments non pris en charge par l'assurance maladie
  - les médicaments stupéfiants
  - les initiations de traitement ou les reprises après un arrêt prolongé (6 mois)
  - les médicaments en rupture en ville sans consigne ANSM
  - les produits de nutrition
2. Le patient doit habiter à plus de 30 minutes en transport en commun de la rétrocession (Hôpital de la Conception). (Référence Google Maps)

3. Le patient répond à l'un des critères suivants :

- Age > 75 ans
- Présente une pathologie restreignant la mobilité (Hypertension artérielle pulmonaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, sclérose en plaque, patient dialysé)
- Est traité par anticancéreux par voie orale
- Le patient est titulaire d'une carte Grand Invalide Civil ou Grand Invalide de Guerre (GIG ou GIC)

La première délivrance hospitalière doit être effectuée à la rétrocession de l'hôpital. Après s'être assuré de son éligibilité, le pharmacien hospitalier dispense au patient le traitement et lui propose d'effectuer les renouvellements directement dans la pharmacie de ville de son choix.

Le pharmacien hospitalier remet alors au patient un kit d'inclusion contenant :

- une charte commune Patient-Officinal-Pharmacien Hospitalier, qu'il devra signer et remettre à son pharmacien de ville
- un document d'information pour le patient sur le fonctionnement du circuit

Divers autres documents à destination du pharmacien de ville :

- une procédure de fonctionnement du circuit
- une fiche de liaison Rétrocession – Officine
- une fiche de conseil sur le traitement

Le pharmacien hospitalier attribue un numéro d'anonymat fixe qui désignera le patient pour tous les échanges entre pharmacie d'officine et pharmacie hospitalière.

Si le pharmacien de ville accepte d'adhérer au circuit de rétrocession Ville-Hôpital, il fait alors parvenir à la pharmacie hospitalière la charte commune signée par email ou fax. Dès réception du courrier, le pharmacien d'officine est référencé.

Le renouvellement des ordonnances n'est pas automatique, le patient doit en faire la demande. Un délai de quatre jours ouvrés doit être pris en compte entre le moment de commande du produit auprès de la rétrocession et sa livraison à l'officine. Le grossiste répartiteur permet de faire transiter le colis de la rétrocession vers l'officine déclarée du patient.

Il faut noter que le pharmacien hospitalier s'engage à réaliser un entretien patient tous les quatre mois. L'entretien sera téléphonique.

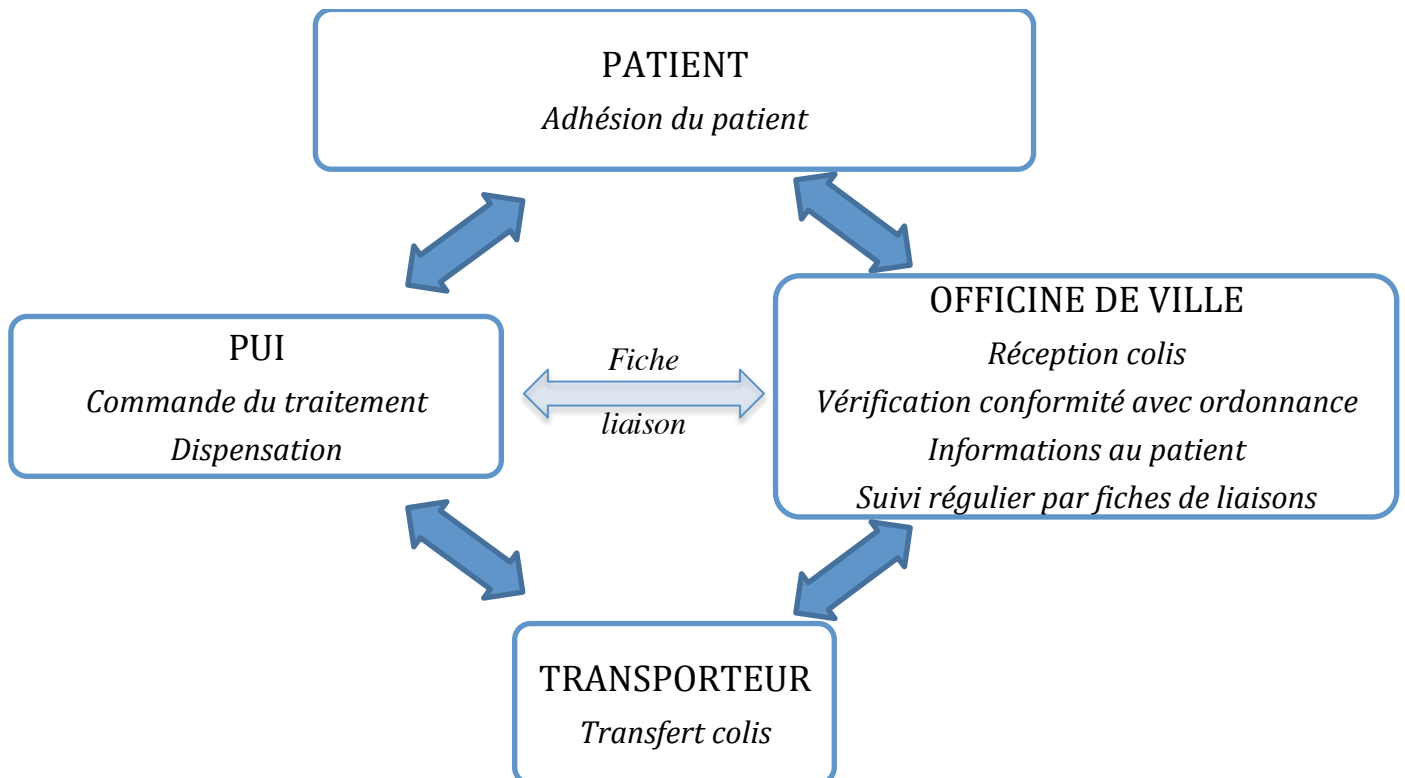


Figure 39 : Schéma résumant le GHT 13

## V. DISCUSSION

Nos résultats démontrent dans un premier temps la difficulté majeure que rencontrent les praticiens pour suivre les schémas de dosages recommandés par les autorités de santé. Ensuite nous relevons l'incapacité de la majorité des patients à atteindre la dose cible d'Entresto®. Enfin nous mettons en évidence le nombre important de rupture de traitement.

Notre enquête rétrospective a permis de mettre en évidence la difficulté pour les praticiens d'équilibrer le traitement par Entresto® de leurs patients. En effet, d'après les recommandations officielles, seuls deux schémas thérapeutiques sont théoriquement envisagés :

- initiation du traitement au dosage 49mg/51mg puis au bout de 2 à 4 semaines, augmentation à la dose cible de 97mg/103mg
- ou en cas de problèmes de tolérance, initiation du traitement au dosage 24mg/26mg, puis au bout de 2 à 4 semaines augmentation à la dose de 49mg/51mg, puis au bout de 2 à 4 semaines augmentation à la dose cible de 97mg/103mg

Or, nos résultats mettent en évidence qu'une partie de notre cohorte (26%) reste à un dosage stable pendant plusieurs mois. Ces patients ne bénéficient donc pas du dosage optimal (97mg/103mg) pour leur prise en charge. Nous pouvons donc nous questionner sur le bénéfice pour ces patients d'un traitement sous Entresto® à dosage faible par rapport au traitement de référence à base d'IEC à dosage optimal.

Un plus petit groupe (9%) rassemble les patients dont les dosages fluctuent au cours des mois. Cette succession de dosages différents d'un mois à l'autre démontre une mauvaise tolérance des patients, avec l'hypotension symptomatique qui reste l'effet indésirable le plus décrit.

Le groupe majoritaire (31%) rassemble les patients présentant des stratégies de prise en charge recommandées par les hautes autorités de santé. Mais lorsqu'on s'intéresse à la proportion de patient ayant atteint le dosage optimum, celle ci ne représente que 17%.

Il est à noter cependant que les différents paliers sont atteints beaucoup plus progressivement que dans l'étude PARADIGM. Au sein de notre cohorte les changements de dosage s'effectuent entre 6 et 33 semaines ce qui peut s'expliquer car nous faisons face à une cohorte de patients non sélectionnés contrairement à l'étude pivotale. En effet, les patients présentent une hypotension systolique, un débit de filtration glomérulaire < 30 ml/min, une kaliémie > 5,2 mmol/L.

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients est significativement supérieure à celle de la cohorte de l'étude PARADIGM (69 ans versus 64 ans). Nous avons également comptabilisé quelques nonagénaires parmi nos patients. Cet âge plus avancé pourrait impliquer une plus grande susceptibilité à l'hypotension, qui est l'effet secondaire majoritaire. Face à cette hypotension, et donc notamment au risque de chute décuplé, les médecins préféreraient stabiliser leurs patients avec le dosage le plus faible.

Par ailleurs, nous pouvons émettre l'hypothèse que notre population plus âgée présente également une IC de grade plus sévère. Les patients de la cohorte de PARADIGM présentaient eux, majoritairement une IC de classe II (71%). De plus, ces patients choisis, étaient sous traitement stable par IEC ou ARA II depuis 4 semaines contrairement à nos patients « vie réelle » qui sont majoritairement en échec thérapeutique avec ces traitements de première intention.

De plus, il faut souligner que la prescription d'Entresto® n'est pas restreinte. Chaque médecin, quelque soit sa spécialité, est susceptible d'initier un traitement par Entresto® pour un patient. Nous avons en effet constaté, de nombreuses prescriptions émanant de cardiologues libéraux, et de généralistes. Il faut souhaiter que la formation continue des médecins leur a permis d'acquérir la maîtrise de cette nouvelle thérapeutique. Quelques erreurs de prescription ont néanmoins été relevées lors des dispensations (association de deux dosages différents, mauvaise posologie...). Un contact téléphonique avec le médecin a été exécuté à chaque fois, avec régulièrement un refus du praticien de s'aligner aux recommandations et une confirmation de la prescription.

Dans un second temps, nous avons mis en évidence que la majorité de notre cohorte (34%) a eu une délivrance unique. Cela signifierait que le patient n'ait été traité qu'un mois par Entresto®. Nous pouvons avancer plusieurs suppositions :

- Etant donné l'âge avancé et l'état de comorbidité du patient, le décès peut être envisagé
- Une mauvaise tolérance du traitement avec de sévères hypotensions symptomatiques et des hyperkaliémies peuvent expliquer un arrêt immédiat du traitement

Mais pour la majorité des patients, l'hypothèse la plus probable serait que ceux ci consultent dans des unités spécialisées de cardiologie présentes au sein des hôpitaux de Marseille, qui ont un recrutement régional. Ainsi l'initiation du traitement, après la consultation s'effectue dans le service de rétrocession de la Conception mais par la suite le patient récupèrera ses renouvellements auprès d'une rétrocession plus proche de chez lui.

Sur ce dernier point, nous avons pu relever que même si l'Entresto® est dispensé dans la majorité des PUI régionales, celui-ci reste difficilement accessible au patient. L'Entresto® est actuellement disponible dans les Bouches du Rhône dans seulement 2/3 des rétrocessions soit huit lieux de dispensation dans un département de plus de 2 millions d'habitants.

En effet, l'Institut Paoli-Calmette et les établissements psychiatriques n'ont pas référencé la molécule. Si la PUI est présente dans la ville de résidence, comme Marseille, le déplacement jusqu'à la pharmacie peut représenter déjà pour certains patients une vaste épopée. Et pour les patients résidant à la périphérie de la ville, il faut souhaiter que leur état de santé leur permette de se déplacer jusqu'au centre ville une fois par mois, ou bien d'avoir un aidant qui a la possibilité de se rendre à sa place à la pharmacie. De plus les horaires d'ouverture de certaines rétrocessions peuvent être un réel frein pour permettre un accès facile au traitement.

Les patients suivis à ce jour dans le département, sont estimés entre 400 et 500 ce qui correspond à l'estimation basse du nombre d'insuffisant cardiaque traité par IEC ou ARA II qui nécessitent une modification de traitement. En effet, la HAS a constitué une population cible en France de 16 000 à 54 000 patients. A l'échelle du territoire, la population concernée serait estimée entre 490 et 1 700 patients. On constate donc que les besoins des patients pris en charge permet d'être satisfaits mais à minima. Deux questions peuvent alors se poser :

- L'organisation actuelle permettra elle de satisfaire à un doublement voire triplement de la population prise en charge ?
- Sur l'ensemble du GHT, les patients bénéficient-ils des mêmes facilités d'accès au traitement ?

La prescription du médecin n'est pas en soi un obstacle puisqu'elle a été étendue à tous les médecins cardiologues hospitaliers ou libéraux ainsi qu'aux généralistes. Mais l'accès au traitement pour des patients insuffisants cardiaques en classe NYHA entre II et IV et présentant une FE < 35% peut se révéler problématique. Certains prescripteurs peuvent renoncer à la mise sous traitement, n'étant pas assurés que celui-ci pourrait être correctement récupéré.

Des réponses à ces difficultés de prise en charge pourraient être apportées au niveau départemental par le GHT en fédérant sur un même mode de fonctionnement les rétrocessions. Cette collaboration permettrait de proposer une meilleure accessibilité des patients aux produits présents sur les listes de rétrocession. Cette notion est renforcée par le dernier projet qui consiste à inclure les officines de ville comme point de dispensation des traitements. Chacune des rétrocessions du GHT s'occuperait d'une circonscription au tour

d'elle et prendrait en charge la dispensation des molécules vers les officines selon les critères définis précédemment. Un maillage plus serré du territoire pourrait être réalisé avec les huit rétrocessions du GHT grâce à une assistance mutuelle. Ainsi, la définition du lien hôpital-ville serait remodelée.

# CONCLUSION

---

L'arrivée sur le marché d'une nouvelle classe de médicament dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ouvre de nouvelles possibilités thérapeutiques et une avancée prometteuse dans la prise en charge de ces patients présentant une fraction d'éjection réduite.

Cette nouvelle classe est représentée par Entresto® regroupe en un seul comprimé le valsartan, antagoniste de l'angiotensine II, ainsi que le sacubitril qui est une prodrogue inhibitrice de la néprilysine, et permet de maintenir élevée la concentration plasmatique des peptides natriurétiques.

En 2014, l'étude PARADIGM a mis en évidence une diminution de 20% de la mortalité cardiovasculaire, une diminution de 21% du nombre de ré hospitalisation à cause de l'insuffisance cardiaque, et une baisse de 16% de la mortalité totale chez les patients ayant été traité par Entresto® plutôt qu'énalapril. Ces résultats ont ainsi permis l'apparition d'Entresto® en 2016 dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie : il est actuellement indiqué en seconde ligne de traitement.

Néanmoins, de nombreuses différences sont apparues dans les publications suivant la présentation de l'étude. Nous avons, dans le cadre de notre travail, également mis en évidence certains écarts entre les résultats de l'étude et ce que nous observons à ce jour, auprès de nos patients et de nos praticiens. L'apparition d'effets secondaires comme l'hypotension symptomatique semble être le frein majeur au respect des recommandations thérapeutiques. Les praticiens initient, la majorité du temps, par le dosage le plus faible (24mg/26mg) et sont obligés de jongler entre les dosages pour stabiliser le patient. De nombreuses hypothèses pouvant expliquer les difficultés des médecins à équilibrer les patients ont été émises notamment un âge plus évolué des patients que nous suivons, ainsi qu'un stade d'insuffisance cardiaque plus avancé. Nous relevons également une frilosité médicale compréhensible face à une nouvelle classe thérapeutique. Une question légitime apparaît donc : un traitement par Entresto® à dosage faible ou intermédiaire ne serait-il pas moins efficace que le traitement de référence par IEC ?

Par ailleurs, cette nouvelle alternative thérapeutique ne connaît pas l'essor annoncé par les hautes autorités de santé. En effet, celles-ci annoncent que parmi les patients présentant une insuffisance cardiaque, 332 000 à 729 000 sont atteints d'une forme avec fraction d'éjection réduite. Ces patients sont donc susceptibles d'être traités par Entresto®. Or nous avons pu mettre en évidence, à l'échelle de notre région, qu'Entresto® n'est pas mis en place



chez la majorité des patients. La difficulté dans son protocole de dosages, les effets indésirables, peuvent être attribués à ce manquement. Il faut surtout noter qu'actuellement Entresto® n'est dispensé que par les pharmacies hospitalières dans le cadre de l'article 48 du code de la sécurité sociale, dans l'attente d'un prix fixé par le Comité économique des produits de santé, ce qui est un frein majeur à l'accès au traitement.

L'IEC a été la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque systolique depuis 25 ans, puisqu'Enalapril a prouvé qu'il améliorait la survie. L'Entresto® représente une innovation forte comme alternative efficace aux IEC, en raison de ces bénéfices significatifs obtenus dans la survie et la diminution des ré hospitalisations. Les données de l'étude PARADIGM doivent amener à positionner le traitement Sacubitril/Valsartan en première ligne de traitement de l'insuffisance cardiaque. Des informations très précieuses seront fournies par les nouvelles études dans les prochaines années. En effet, pour l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée, l'étude PARAGON porte sur l'efficacité de l'association versus valsartan seul. L'étude PARADISE s'intéresse quant à elle à l'insuffisance cardiaque post-infarctus. Et des études en vie réelle sont également développées.

Les conclusions des études de sécurité post-AMM seront très attendues, notamment pour évaluer si l'Entresto® peut être responsable de déficiences cognitives dues à des dépôts de plaques amyloïdes cérébrales. Le risque théorique qui existe entre administration d'Entresto® et la maladie d'Alzheimer doit pouvoir être mieux appréhendé pour ouvrir plus largement la thérapeutique.

Les années à venir nous confirmeront ainsi le statut d'évolution ou de révolution porté par l'Entresto® dans l'insuffisance cardiaque systolique.

# ANNEXES ET BIBLIOGRAPHIE

---

# Enquête sur la dispensation de l'Entresto dans le service de rétrocession.

Cher confrère,

Dans le cadre de la réalisation d'une thèse par une externe en pharmacie sur l'ENTRESTO (Sacubitril-valsartan), nouveau médicament de l'insuffisance cardiaque actuellement disponible en Rétrocession, je vous invite à compléter ce questionnaire pour faire un état des lieux sur la dispensation de ce médicament sur la région. (17 questions - 5 minutes max)

Les résultats de ce questionnaire adressé à toutes les rétrocessions de la région vous seront adressés dans quelques semaines.

En vous remerciant de votre aide

Ph MONGES, Service Pharmacie

CHU CONCEPTION, AP-HMarseille

## Votre établissement et votre ville



Saisissez une phrase

Il reste 250 caractères

## Dispensez vous actuellement l'Entresto en rétrocession ?

✓ Choisissez

oui

non

## Combien de patients sous Entresto avez vous en rétrocession par mois ?

✓ Choisissez

moins de 10

entre 10 et 20

plus de 20

plus de 50

plus de 100

## quelles sont vos horaires d'ouverture ?



Écrivez un paragraphe

Il reste 1500 caractères

## La première prescription est elle systématiquement faite par un cardiologue hospitalier ?

✓ Choisissez


oui

le plus souvent

**Les prescriptions suivantes d'Entresto sont elles renouvelées par d'autres médecins? (plusieurs réponses possibles)**

- oui (cardiologue de ville)
- oui (medecin generaliste)
- non jamais (toujours le cardiologue hospitalier)

**Sur la conduite du traitement : Combien de vos patients ont ils atteint la posologie optimale (soit 2 comprimés d'Entresto 93mg/103mg) ? (résultats en % ou en nb patients ayant atteint l'objectif /nb total patients)**

 Saisissez une phrase

*Il reste 250 caractères*

**Sur la conduite du traitement : avez vous observé des écarts de prescription par rapport aux recommandations préconisées sur l'Entresto ? (plusieurs réponses possibles)**

- prescription de 2 posologies différentes le matin et le soir ?
- une seule prise par jour (au lieu de 2)
- demi comprimé matin et soir
- Prescription 1 jour sur 2
- initiation à la plus faible dose (Entresto 24mg/26 mg)
- Autre

Écrivez votre réponse

*Il reste 100 caractères*

**Avez vous mis en place un portage vers les officines ou les patients pour le traitement par Entresto ?**

- Choisissez
- Oui pour l'entresto
- Oui pour l'entresto mais uniquement pour quelques patients
- Non

**Si oui, le portage est il réalisé pour l'Entresto dès la seconde dispensation ?**

- oui
- non
- non concerné


Si oui, le portage est-il réalisé à quelle initiative ? (plusieurs réponses possibles)

- Prestataire de santé ?
- Service de rétrocession ?
- Pharmacien d'officine ?
- non concerné
- Autre

Écrivez votre réponse

Il reste 100 caractères

**Pourriez vous décrire la mise en place pour le portage (circuit des documents, mise en place d'une charte ou d'un contrat de service, intervention d'un grossiste, d'un tiers...)**

 Écrivez un paragraphe

Il reste 1500 caractères


**Qui supporte la majorité du coût de ce portage ?**

- Le patient ?
- Le pharmacien d'officine ?
- Le service de rétrocession ?
- Le laboratoire Novartis ?
- Le prestataire ?
- un tiers
- non concerné

Écrivez votre réponse

Il reste 100 caractères

**Indiquez le coût par patient et par dispensation ?**

 Saisissez une phrase

Il reste 250 caractères

**En prévision de sa sortie en ville, avez vous mis en place (ou projeté) un lien ville-hôpital vers les officines**

- oui
- peut être
- non

**De quel type ? (plusieurs choix possibles)**

- une soirée de formation avec les officinaux ?
- un contact téléphonique direct avec l'officinal du patient
- un document à remettre à l'officinal par le patient
- autre organisation ?

Écrivez votre réponse

*Il reste 100 caractères*

**Pour quel(s) autre(s) médicament(s) proposez vous actuellement le portage ?**

 Saisissez une phrase

*Il reste 250 caractères*

**ENVOYER LE QUESTIONNAIRE**

Créer un [sondage en ligne \(/fr/?utm\\_source=frontend&utm\\_campaign=footer&utm\\_medium=link&utm\\_term=v1&si=I7O3L9N1E4X8D9F0V\)](#) gratuit ✓ Powered by [Survio \(/fr/Logiciel-de-sondage/?utm\\_source=frontend&utm\\_campaign=footer&utm\\_medium=brand&utm\\_term=v1&si=I7O3L9N1E4X8D9F0V\)](#)  
[Conditions générales \(/fr/conditions-generales\)](#) | [Règles de confidentialité \(/fr/politique-de-confidentialite\)](#) | © 2018 [Survio \(/fr/?utm\\_source=frontend&utm\\_campaign=footer&utm\\_medium=terms&utm\\_term=v1&si=I7O3L9N1E4X8D9F0V\)](#)

## ANNEXE 2

QUI	Entresto (1)	Nombre de patient	horaires	Prescription initiale	Renouvellement	Poso optimale	Anomalie prescription	Portage (1)	Lien ville - hop
Aix	Oui	> 100 patients	8	Plutôt cardiologue de ville	Cardio ville + Med G	25%	Dosage ≠ et faible dosage	0	Non
Apt	Oui	< 10 patients	8	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	∅	∅	0	Oui
Arles	Oui	> 50 patients	7	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	25,45%	Dosage ≠	0	Non
Aubagne	Oui	> 20 patients	8	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	50%	Dosage ≠, 1 prise/j, faible dosage	0	Non
Avignon	Oui	> 100 patients	6	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	28%	Dosage ≠ et faible dosage	0	Non
Barcelonnette	Oui	< 10 patients	4	Toujours cardiologue hospitalier	Med G	∅	Faible dosage	0	Non
Brignoles	Oui	> 50 patients	4	Plutôt cardiologue de ville	Cardio ville + Med G	16,30%	Dosage ≠ et faible dosage	0	Non
Cagnes	Oui	> 20 patients	6	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio hospit ou cardio ville ou Med G	20%	Prise 1 jour / 2	0	Peut-être
Conception	Oui	> 100 patients	10	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	25%	Tout	0	Oui
Draguignan	Oui	> 50 patients	10	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	27%	1/2 matin et 1/2 soir, faible dosage	0	Non
Embrun	Oui	< 10 patients	7	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	40%	Faible dosage	0	Oui
Fréjus St Raphael	Oui	> 20 patients	8	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	43%	∅	0	Non
Gap	Oui	Entre 10 et 20 patients	3,5	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	21%	1 prise /jour		Non
Grasse	Oui	> 50 patients	8	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	29%	1 prise/jour, Faible dosage	0	Non

Hyères	Oui	> 50 patients	9	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	36%	Dosage ≠		Oui
La Ciotat	Oui	> 50 patients	3	Plutôt cardiologue de ville	Cardio ville + Med G	40%	∅		∅
Manosque	Oui	> 50 patients	7	Plutôt cardiologue de ville	Cardio ville + Med G	28%	∅	0	Oui
Marseille - Hop Européen	Oui	> 100 patients	8,5	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	40%	Dosage ≠ et faible dosage	0	Oui
Marseille - Hop St Jo	Oui	> 50 patients	8	Souvent cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	50%	1 prise/ jour, 1/2 matin et 1/2 soir	0	Non
Martigues	Oui	> 100 patients	2	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	∅	1 prise /jour et faible dosage	0	Oui
Menton	Oui	< 10 patients	7	Plutôt cardiologue de ville	Cardio de ville	40%	1 prise /jour et faible dosage	0	Oui
Mougins Sophia Antipolis	Oui	Entre 10 et 20 patients	8h	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	15,80%	Faible dosage	0	Non
Nice	Oui	> 50 patients	8	Plutôt cardiologue de ville	Cardio de ville	∅	Dosage ≠, faible dosage	0	Oui
Saint Tropez	Oui	> 20 patients	8	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G		∅	0	Non
Salon Provence	Oui	> 50 patients	2-3h	Toujours cardiologue hospitalier	Cardio ville + Med G	35,80%	1 prise /jour	0	Non
Toulon	Oui	> 100 patients	8	Plutôt cardiologue de ville	Med G	41%	Dosage ≠, 1 prise/j, faible dosage	0	Non





Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

## ENTRESTO® - Sacubitril / Valsartan

Marseille, le 00/00/2018

Madame, Monsieur, et chère consoeur, cher confrère,

Votre patient, Mr/Mme XXX, né(e) le 00/00/1900 ; est suivi(e) par un cardiologue pour la prise en charge de son Insuffisance Cardiaque.

Dans ce cadre, le patient reçoit un traitement ENTRESTO® (= association Sacubitril / Valsartan). Ce médicament était jusqu'à présent en dispensation par les rétrocessions hospitalières uniquement. Mais, à compter du 00/00/2018, la molécule ENTRESTO® pourra être dispensée par les pharmacies de ville. Vous serez donc chargé du relais pour la dispensation du médicament pour votre patient.

Vous trouverez donc ci-joint les fiches de liaison en rapport avec ce médicament qui résume les informations nécessaires pour ce traitement.

Nous nous tenons à votre disposition pour tout complément d'information, vous remerciant de votre confiance.

En espérant que ces informations vous seront utiles pour la suite de la prise en charge de votre patient(e), veuillez agréer Madame, Monsieur, nos respectueuses salutations.

### • Formes et présentations :

---

24 mg/26 mg	49mg / 51 mg	97 mg / 103 mg
Violet blanc	Jaune	Rose
Boite 28	Boite 56	Boite 56

### • Indications :

---

Traitement de l'**insuffisance cardiaque chronique** symptomatique à **fraction éjection réduite** chez le sujet adulte

### • Stratégie thérapeutique :

---

- **1<sup>er</sup> intention** : IEC (ou ARA II si intolérance IEC)
  - ↳ +/-  $\beta$  bloquant à ajouter progressivement pour prévenir l'aggravation
  - ↳ +/- diurétiques : cela permet de diminuer la rétention hydro-sodée
- **2<sup>ème</sup> intention** : L'**association Sacubitril/Valsartan** est indiquée chez les patients avec une IC à FEVG < 35 % préalablement traités par IEC ou sartan qui restent symptomatiques et nécessitent une modification de traitement

## • Mécanisme d'action :

---

- Sacubitril : inhibe l'enzyme responsable de la dégradation des peptides natriurétiques (ANP, BNP)
- Valsartan : Inhibition du récepteur de type 1 de l'angiotensine II

## • Posologie :

---

Dose initiale recommandée : 49 mg/51 mg avec une prise **2 fois /j**

- ↳ cette dose doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/ 103 mg à **2/j**

Si oubli d'une dose d'Entresto® le patient doit prendre sa prochaine dose au moment habituel.

Ne pas interrompre le traitement, ni réduire la posologie sans avis médical

## • Mode administration :

---

Voie orale, pendant ou en dehors des repas

## • CI :

---

- Utilisation concomitante avec les IEC  
↳ **Il faut attendre 36 h après l'arrêt de l'IEC**

## • Mises en garde :

---

### 1. **HYPOTENSION +**

- Traitement établi uniquement chez les patients dont la PAS > 100 mmHg
- Risque **d'hypotension** → diminution ou arrêt temporaire du traitement  
↳ Il faut ajuster les traitement hypotenseurs concomitants : diurétiques qui entraînent des hypovolémies ++
- Pas d'association avec médicaments contenant du Valsartan (COTAREG®, EXFORGE®, NISIS®, NISISCO®, TAREG®, ...)

### 2. **Insuffisance rénale (IR)**

Quelque soit le stade de l'insuffisance rénale du patient :

- **il faut prévenir la déshydratation**
- Eviter l'association avec des **AINS** et autres médicaments néphrotoxiques

Non recommandé chez le patient dialysé ou insuffisance rénale terminale.

### 3. **Hyperkaliémie (> 4,5 mmol/L)**

- Risque accru d'hyperkaliémie
- Surveillance ++ chez patients IR, diabétiques

- Prévenir les régimes riches en potassium
  - Café en poudre
  - Curry
  - Chocolat
  - Fruits secs
  - Chips
  - Banane

#### 4. Angioedèmes :

- CI avec la prise d'IEC → Risque accru d'angioedème
- Oedèmes sous cutanés et sous muqueux (localisation fréquente au niveau du visage et des lèvres)
  - ↳ Arrêt immédiat de l'Entresto®
  - ↳ + Administration anti histaminique

#### • **Grossesse :**

---

Non recommandé pour le 1<sup>er</sup> trimestre  
CI pendant les 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse

#### • **Modalités de prescription :**

---

Liste I

Initiation et renouvellement par tous les médecins

## ENTRESTO® - Sacubitril / Valsartan

### • Présentation :

24 mg/26 mg	49mg / 51 mg	97 mg / 103 mg
Comprimé Violet blanc	Comprimé Jaune	Comprimé Rose
Boite 28 comprimés	Boite 56 comprimés	Boite 56 comprimés

Nous vous informons qu'à partir de XX/XX/XXXX, votre traitement par Entresto® sera disponible dans votre officine de ville. Vous pouvez récupérer votre traitement auprès de votre pharmacien de ville.

### QUELQUES RAPPELS SUR VOTRE TRAITEMENT :

#### • Posologie :

Vous devez **prendre 2 comprimés par jour**.

Si oubli d'une dose d'Entresto® vous devez prendre votre prochaine dose au moment habituel.

#### • Mode administration :

Voie orale, pendant ou en dehors des repas

#### • Conservation :

A température ambiante (< 25°C)

#### • Mises en garde :

❖ Ne pas associer avec votre ancien traitement tel que :

Nom commercial	Nom de la molécule (générique)
Bi preterax	Perindopril
Coversyl	Perindopril
Coveram	Perindopril
Triatec ou Co triatec	Ramipril
Renitec ou Co-Renitel	Enalapril
Fozitec	Fosinopril
Lopril	Captopril
Tanatril	Imidapril
Zestril	Lisinopril
Odrik	Trandolapril
Teoula ou Zofenil	Zofenopril
...	... 115

### ❖ Surveiller signes cliniques

Si vous présentez un des signes mentionnés ci dessous, consultez votre médecin.

Vertiges lorsque vous vous levez, voile noir devant les yeux, sensation de malaise	→	Prenez régulièrement votre tension et ne vous levez pas trop rapidement
Toux, difficultés à respirer en position allongée	→	Essayer de dormir en position assise la nuit ou ajouter plusieurs oreillers
Survenue d'un changement de rythme normal des battements du cœur	→	Surveiller régulièrement votre fréquence cardiaque
Fatigue, aggravation de l'essoufflement, apparition de symptômes pour des efforts de moins en moins importants	→	Limitez vos efforts lors de vos activités, pensez à vous reposer suffisamment
Modification ou prise de poids (prise 2-3 kg en moins d'une semaine)	→	Pesez vous régulièrement et dans des conditions reproductibles
Apparition ou aggravation du gonflement de vos jambes et/ou chevilles	→	Limitez votre consommation de sel (<6 g/24h)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Pierre Cau RS. Cours de biologie cellulaire.
2. HAS. Guide parcours de soins de l'IC - HAS 2014. 2014.
3. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart Br Card Soc.* sept 2007;93(9):1137-46.
4. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* sept 2004;25(18):1614-9.
5. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail.* août 2002;4(4):531-9.
6. McMurray JJV. Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med.* 21 janv 2010;362(3):228-38.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 15 oct 2013;62(16):e147-239.
8. Tiller D, Russ M, Greiser KH, Nuding S, Ebelt H, Kluttig A, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population-the CARLA study. *PloS One.* 2013;8(3):e59225.
9. 5190a73ac556f6933926792f1262add14f76.pdf [Internet]. [cité 22 mai 2018]. Disponible sur: <https://pdfs.semanticscholar.org/1d78/5190a73ac556f6933926792f1262add14f76.pdf>
10. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, Landman MAJ, van der Hoeven H, Rutten FH. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur J Heart Fail.* juill 2014;16(7):772-7.

11. L'insuffisance cardiaque et les français : décryptage de l'étude de perception : le coeur des français [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: [https://www.novartis.fr/sites/www.novartis.fr/files/080316\\_15H33\\_DP\\_NOVARTIS-DP2.pdf](https://www.novartis.fr/sites/www.novartis.fr/files/080316_15H33_DP_NOVARTIS-DP2.pdf)
12. Filippatos G, Khan SS, Ambrosy AP, Cleland JGF, Collins SP, Lam CSP, et al. International REgistry to assess medical Practice with lOngitudinal obseRvation for Treatment of Heart Failure (REPORT-HF): rationale for and design of a global registry. *Eur J Heart Fail.* mai 2015;17(5):527-33.
13. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Therneau TM, Hall Long K, Shah ND, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol.* 27 oct 2009;54(18):1695-702.
14. Taux de patients hospitalisés pour insuffisance cardiaque en 2008 et évolutions en 2002 - 2008 en France [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8560](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8560)
15. L'insuffisance cardiaque / Maladies cardio-neuro-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-neuro-vasculaires/L-insuffisance-cardiaque>
16. INVS. Données sur la mortalité en France : principales causes de décès en 2008 et évolutions depuis 2000. juin 2011;
17. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJV, Gavazzi A, Bergh C-H, et al. Advanced chronic heart failure: A position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* juill 2007;9(6-7):684-94.
18. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* avr 2014;2(2):97-112.
19. Insuffisance cardiaque de l'adulte [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio\\_250/site/html/cours.pdf](http://campus.cerimes.fr/cardiologie-et-maladies-vasculaires/enseignement/cardio_250/site/html/cours.pdf)

20. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM Mon J Assoc Physicians*. mai 1997;90(5):335-9.
21. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess Winch Engl*. juill 2009;13(32):1-207, iii.
22. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, Moons KGM, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation*. 20 déc 2011;124(25):2865-73.
23. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. oct 2007;28(20):2539-50.
24. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly the proof of the pudding EDITORIAL is in the eating .pdf.
25. Diagnosis of Heart Failure in Adults [Internet]. [cité 30 mai 2018]. Disponible sur: <https://www.aafp.org/afp/2004/1201/p2145.pdf>
26. Madhok V, Falk G, Rogers A, Struthers A, Sullivan F, Fahey T. The accuracy of symptoms, signs and diagnostic tests in the diagnosis of left ventricular dysfunction in primary care: A diagnostic accuracy systematic review. *BMC Fam Pract*. 8 oct 2008;9:56.
27. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. nov 2011;12(11):857-64.
28. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol*. 31 juill 2007;50(5):381-96.



29. Nistri S, Ballo P, Mele D, Papesso B, Galderisi M, Mondillo S, et al. Effect of Echocardiographic Grading of Left Ventricular Diastolic Dysfunction by Different Classifications in Primary Care. *Am J Cardiol*. 1 oct 2015;116(7):1144-52.
30. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. févr 2009;22(2):107-33.
31. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. sept 2008;10(9):824-39.
32. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ*. 4 mars 2015;350:h910.
33. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. mai 2006;151(5):999-1005.
34. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet Lond Engl*. 8 nov 1997;350(9088):1349-53.
35. Blondé-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, Fillie E, Aussel C, Vincent J-P. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal dysfunction, and nutritional status. *Arch Gerontol Geriatr*. févr 2011;52(1):106-10.
36. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *Am Heart J*. févr 2011;161(2):329-337.e1-2.
37. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*. 27

1997;337(22):1576-83.

38. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. déc 2000;21(24):2071-8.
39. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*. 21 mars 2000;101(11):1297-302.
40. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*. 15 août 2000;102(7):748-54.
41. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 20 janv 2005;352(3):225-37.
42. Hess PL, Al-Khatib SM, Han JY, Edwards R, Bardy GH, Bigger JT, et al. Survival benefit of the primary prevention implantable cardioverter-defibrillator among older patients: does age matter? An analysis of pooled data from 5 clinical trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. mars 2015;8(2):179-86.
43. Vital Durand. Dorosz. 2016.
44. Vidal 2016.
45. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. De Boeck.
46. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 04 1987;316(23):1429-35.
47. Cohn JN, Tognoni G. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med*. 6 déc 2001;345(23):1667-75.

48. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl.* 6 sept 2003;362(9386):777-81.
49. Faris R, Flather MD, Purcell H, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 janv 2006;(1):CD003838.
50. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* févr 2002;82(2):149-58.
51. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Böhm M, Cohen-Solal A, Babalis D, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. *Eur J Heart Fail.* oct 2012;14(10):1171-8.
52. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 9 juin 2009;53(23):2150-8.
53. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 20 déc 2014;384(9961):2235-43.
54. RECCO VIDAL insuffisance\_cardiaque\_chronique.pdf.
55. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 01 1991;325(5):293-302.
56. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2 sept 1999;341(10):709-17.
57. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with

bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 18 oct 2005;112(16):2426-35.

58. Synthèse commission de transparence Entresto HAS Mai 2016.pdf.

59. VIDAL Entresto 2426.pdf.

60. VIDAL Entresto 4951.pdf.

61. VIDAL Entresto 97103.pdf.

62. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J*. 7 août 2015;36(30):1990-7.

63. King JB, Bress AP, Reese AD, Munger MA. Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review. *Pharmacotherapy*. sept 2015;35(9):823-37.

64. The New England Journal of Medicine -Angiotensin-Neprilysin inhibition versus Enalaprilin Heart Failure - PARADIGM Mac Murray.pdf.

65. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):993-1004.

66. Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*. avr 2010;50(4):401-14.

67. Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, Lacourcière Y, Gong J, Lefkowitz MP. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet Lond Engl*. 10 avr 2010;375(9722):1255-66.

68. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting

enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. sept 2013;15(9):1062-73.

69. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, et al. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). Eur J Heart Fail. juill 2014;16(7):817-25.

70. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European He.pdf.

71. Que retenir des dernières recommandations européennes sur l'insuffisance cardiaque chronique et aiguë ?

72. Groupe Travail Cardio ANSM Entresto.pdf.

73. ATU de cohorte LCZ696 50 mg, 100 mg et 200 mg, comprimé pelliculé - ANSM Agence nationale de sécurité d.pdf.

74. LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 - Article 48 Legifrance.pdf.

75. ap-hm\_-  
\_ght\_13\_etablissements\_publics\_du\_13\_unissent\_leurs\_forces\_pour\_les\_patients\_-\_2016-11-15.pdf.